2

Collana fondata da Giulio A. Maccacaro

MEDICINA E POTERE

MEDICINA E POTERE

H. Sjöström R. Nilsson

IL TALIDOMIDE E IL POTERE DELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

E in Italia? di Giulio A. Maccacaro

Feltrinelli

VOLUMI PUBBLICATI

Jean-Claude Polack, *La medicina del capitale*, con una lettera al presidente dell'Ordine di G. A. Maccacaro (4 ed.)

H. Sjöström, R. Nilsson, *Il talidomide e il potere dell'industria farmaceutica*, con *E in Italia?* di G. A. Maccacaro (2 ed.)

James Robertson, *Bambini in ospedale*, con *Il bambino è dell'ospedale?* Seminario degli studenti di Biometria e Statistica Medica dell'Università di Milano (3 ed.)

Thomas J. Scheff, *"Per infermità mentale." Una teoria sociale della follia*. Prefazione di Giovanni Jervis (2 ed.)

N. Boulanger, J.-F. Chaix, *Lavoro, famiglia, psichiatria. Il ruolo della psichiatria nelle istituzioni*. Prefazione di Stefano Mistura (2 ed.)

Giorgio Bert, *Il medico immaginario e il malato per forza* (3 ed.)

Mahmood Mamdani, *Il mito del controllo demografico*, con *Siamo troppi?*, di G. A. Maccacaro (2 ed.)

A. Del Favero, G. Loiacono, *Farmaci, salute e profitti in Italia* (3 ed.)

Massimo Gaglio, *Essere o malessere. Le neurosi viscerali* (2 ed.)

G. Bert, A. Del Favero, M. Gaglio, G. Jervis, R. A. Rozzi, M. Viviani, *I diritti del malato. Guida critica alla conoscenza e all'uso dell'ospedale civile*, a cura di Giovanni Jervis (3 ed.)

J.M. Stellman, S.M. Daum, *Lavorare fa male alla salute. I rischi del lavoro in fabbrica* (2 ed.)

Alexander Mitscherlich, *Malattia come conflitto* (2 ed.)

Giancarlo Arnao, *Rapporto sulle droghe*. Prefazione di Guido Martinotti (2 ed.)

Giovanni Berlinguer, *Malaria urbana. Patologia delle metropoli* (2 ed.)

Domenico De Salvia, *Per una psichiatria alternativa*. Prefazione di Gianfranco Minguzzi

Saverio Caruso, *Il medico della corporazione*

È ipotesi di lavoro di questa collana
che la medicina — come la scienza —
sia un modo del potere:
che, anzi, nella conversione e gestione scientifica
di dottrine e pratiche, contenuti e messaggi, enti e funzioni,
ruoli e istituti, divenga propriamente potere,
sostanza e forma del suo esercizio.
Come tale — pur nel comando cui obbedisce —
è abilitata a dettare statuti, tracciare limiti,
codificare eventi, attribuire significati:
è cioè capace, ad un tempo, di legge e di giudizio,
ovvero di assolutezza.
Anche la verità di questa ipotesi,
come di altre, può essere saggiata ai limiti
del suo campo di applicabilità: cosí
l'analisi della pratica psichiatrica ai limiti della violenza
asilare e quella della sperimentazione umana
ai limiti dell'asilo violento confermano,
con i loro risultati, la penetranza del metodo nella misura
in cui questo raggiunge e scopre le radici di classe
di un potere medico esercitato per conto
di un privilegio sociale.
Ma i limiti se centrali mancano di generalità esauriente
e se marginali si vestono di apparente eccezionalità:
in un caso e nell'altro è sempre
nelle loro vicinanze che si alza la polvere
delle dispute di appartenenza;
a un insieme o a un sistema,
purché sia altro da quello imputato.
Per questo un'ipotesi già formulata
ha bisogno di nuove verifiche, ulteriori ricerche,
piú ampie ricognizioni che attraversino
tutte le mappe della cittadella sanitaria. Il potere che
le appartiene, cosí come quello cui appartiene,
può celarsi in ogni suo punto
ma estinguersi in nessuno:
cercarlo e scoprirlo è già sfidarlo.

H. Sjöström R. Nilsson

IL TALIDOMIDE E IL POTERE DELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

E in Italia? di Giulio A. Maccacaro

Feltrinelli

E IN ITALIA?

> E cosí, ufficialmente parlando, il lupo è innocente come un agnello.
>
> DYLAN THOMAS

Lo studente, diciottenne, che si è appena iscritto in una nostra Università per laurearsi medico tra sei anni, può intendere il titolo di questo libro? Conosce il significato di "talidomide"? Immagina il "potere dell'industria farmaceutica"? Io, suo insegnante, posso rispondere — negativamente — per lui che era appena scolaro delle elementari quando termini come "talidomide" e "focomelia," nomi come CHEMIE GRÜNENTHAL e Contergan *facevano titolo sui giornali di tutto il mondo.*

Tutto il mondo, infatti, inorridí — oltre dieci anni fa — nell'apprendere che per effetto di uno psicofarmaco sedativo (il talidomide), somministrato a donne nei primi mesi di gravidanza, erano nati migliaia di bambini colpiti da mancato sviluppo degli arti (focomelia) o da altre gravissime deformità. Quel farmaco era stato introdotto sul mercato tedesco, con il nome di Contergan, *da un'industria farmaceutica (la CHEMIE GRÜNENTHAL di Stolberg, nella Germania Occidentale) che ne assicurava e propagandava l'assoluta innocuità anche quando gliene erano già noti gli effetti tòssici.*

La stessa ditta aveva curato, per incrementare i propri profitti, la diffusione del talidomide in diversi altri paesi disseminando, cosí, in ciascuno la sventura dei bambini e la disperazione delle famiglie: 6 000 nella Germania Occidentale, 400 in Gran Bretagna, 100 in Svezia, ed altri altrove per un totale compreso, secondo caute stime, tra 8 000 e 10 000 casi.

Tuttavia, una cosí orrenda catastrofe si sarebbe compiuta e celata nel pianto di migliaia di madri, ciascuna convinta di una propria singolare sventura, se alcuni medici e legali non l'avessero portata ad evidenza, dimostrandone le cause e denunciandone le responsabilità. A loro e alla

parte migliore della stampa straniera si deve se la tragedia del talidomide ha avuto fine e ha, forse,[1] *insegnato ad evitarne di analoghe. Ma contro di loro si schierarono a suo tempo l'establishment medico, abituato a compiacere l'industria farmaceutica, ed il potere di questa. La CHEMIE GRÜNENTHAL non lasciò nulla di intentato per nascondere la verità, acquisire il silenzio di chi la conosceva, intimidire l'onestà di chi la dichiarava. Il suo ufficio legale arrivò ad assumere un detective per indagare sulla vita privata e le inclinazioni politiche dei medici che avevano criticato gli effetti tossici del talidomide (*"Il padre del Dr. B.," *sta scritto in uno dei rapporti di questo detective,* "è un ex comunista..."*). È giusto ricordare tutto ciò per dire subito che gli autori di questo libro sono anche valorosi protagonisti di quella vicenda.*

Henning Sjöström — oggi famoso avvocato, ma figlio di contadini, contadino lui stesso e poi minatore mentre studiava per laurearsi — e Robert Nilsson — giovanissimo e brillante biochimico dell'Università di Stoccolma che ha rinunciato ad alcuni anni della sua carriera per la causa dei piccoli focomelici — sono i due uomini che hanno condotto, in Svezia, una strenua battaglia per ottenere un indennizzo alle vittime del talidomide. E l'hanno vinta nonostante lo scetticismo dei colleghi e l'ostilità delle corporazioni professionali.

Come Sjöström e Nilsson in Svezia, così altri medici e legali disinteressati e coraggiosi si sono battuti in Germania, in Gran Bretagna ed altrove per i bambini talidomidici, per le loro madri, per le loro famiglie.

[1] Questo dubbio ha particolare riferimento al nostro Paese. Come il lettore apprenderà dal seguito di questa nota, anche l'individuazione — incompleta e dimenticata — dei casi italiani di focomelia talidomidica è avvenuta praticamente *a posteriori*, per risonanza delle allarmanti notizie giunte da altrove.

In Italia non esiste tuttora un adeguato dispositivo per il monitoraggio pronto ed efficace di eventuali effetti tossici dei farmaci ammessi alla libera vendita: in questo campo può accadere di tutto senza che niente si sappia.

D'altra parte, è pertinente ricordare che nell'estate 1972 una commissione di esperti, incaricati di una revisione *ad hoc* dall'INAM, ha raggiunto la conclusione che circa 600 specialità medicinali consumate ogni giorno in Italia sono nocive al malato nel senso che i loro effetti tossici secondari sopravanzano quelli primari terapeutici.

Il Ministero della Sanità, che di ciò è responsabile, se ne è avuto a male e lo ha fatto sapere. Il pretore di Roma, Gian Franco Amendola, ha fatto sapere, a sua volta, di aver disposto il sequestro della documentazione afferente.

Ma nessuno ha ancora fatto sapere ai medici e ai pazienti almeno il nome di quelle 600 specialità che, nel frattempo, continuano ad essere prodotte, vendute e consumate.

* * *

Ma in Italia? *Mi posi per la prima volta tale domanda quando, sul finire della scorsa primavera, mi fu detto che stavo per ricevere il manoscritto di questo libro, ancora inedito, affinché valutassi l'opportunità di pubblicarlo nella nuova collana "Medicina e Potere" della Casa editrice Feltrinelli. La posi a me e la proposi ad altri: condussi, cioè, un piccolo sondaggio di opinione sull'argomento "talidomide" accennandone — così come se ne dava l'occasione — a colleghi medici, conoscenti "farmaceutici" ed amici diversi, tra i quali alcuni giornalisti.*

Queste le opinioni raccolte e largamente condivise:

a*) La tragedia del talidomide appartiene, fortunatamente, al passato: oltre dieci anni, ormai, ce ne separano;*

b*) colpí molti paesi, ma il nostro ne fu risparmiato: non si conoscono casi italiani;*

c*) verosimilmente il talidomide, nato in Germania, non ebbe vita in Italia, cioè non fu prodotto e venduto dalla nostra industria farmaceutica.*

Ebbene, nulla di tutto ciò è vero: come intendo dimostrare con l'aiuto di alcuni dati riferiti da Sjöström e Nilsson e di altri, italiani, rinvenuti nel frattempo.

Alle pagine 30-32 di questo libro il lettore trova l'elenco delle specialità medicinali a base di talidomide che furono vendute intorno al 1960 sui mercati europei e canadese. Si può riassumerlo, come segue, per nazionalità:

Paese	N. di specialità medicinali europee contenenti talidomide	N. di industrie farmaceutiche europee produttrici di specialità medicinali contenenti talidomide
Italia	10	7
Germania Occid.	9	2
Gran Bretagna	6	1
Portogallo	2	1
Svezia	2	1
Svizzera	2	1
Spagna	1	1
Non precisato	2	2
	34	16

Sembra, dunque — scorrendo tale elenco compilato dall'American Pharmaceutical Association — che il nostro paese abbia prodotto 10 su 34 (circa 30%) delle specialità medicinali talidomidiche vendute in Europa e ciò ad opera di 7 su 16 (circa 44%) delle industrie farmaceutiche, di varia nazionalità, impegnate in questa produzione.

Nessuno di coloro cui ho comunicato questi dati ha espresso meno che sorpresa, alcuni incredulità, altri ha avanzato l'ipotesi che l'elenco contenga, per l'Italia, nomi realmente depositati di prodotti effettivamente non realizzati: quindi mai venduti né assunti.[1bis]

Di questa ipotesi, così rasserenante, si imponeva tuttavia qualche verifica, intesa a stabilire se le 10 specialità talidomidiche sono mai state veramente in commercio, cioè vendute nelle farmacie italiane, ed in tal caso: per quanto tempo? tra quali date?

La risposta a tali domande è da cercarsi tra le pagine de "L'informatore farmaceutico, Annuario Italiano dei Medicamenti e dei Laboratori"[2] *giunto nel 1972 alla sua XXXII edizione: una cospicua pubblicazione che elenca e descrive tutte le specialità medicinali ammesse alla vendita ed in commercio in Italia, di anno in anno, indicandone la composizione, il prezzo, la ditta produttrice, ecc. Riassumo nella tabella di p. XI i risultati della consultazione dei sei volumi corrispondenti agli anni dal 1958 al 1963.*[3]

Si noti che dalla tabella è leggibile soltanto il tempo *di vendita e di consumo di ciascuna delle specialità elencate: non il* volume *del consumo né quello, ovviamente correlato, della produzione. Dato il notevole ed anche maggiore interesse di questi ultimi dati, ne ho condotta la ricerca in varie sedi, ma senza trovarne traccia. Non esistono, pare, organi di rilevazione — statali o comunque pubblici — in grado di fornire tali notizie, per quegli anni e*

[1bis] Per la verità, il malcostume farmaceutico italiano ha conosciuto anche la versatilità di ditte abbastanza stimate presso il Ministero della Sanità da ottenervi la "registrazione" di farmaci che non intendono produrre ma che si riservano di "cedere" ad altre industrie.

[2] Edito da Organizzazione Editoriale Medico-Farmaceutica, 20125 Milano, Via Edolo 42.

[3] Ne è omesso il *Calmorex* del Laboratorio FCR di Reggio Emilia, perché dallo stesso "Informatore farmaceutico" appare che tale specialità, ancorché autorizzata, non fu mai in commercio.

Nome della specialità medicinale	Nome della ditta produttrice	Numero del decreto di registrazione	Contiene talidomide	In commercio negli anni			
Imidene	SMIT (Torino)	13.779	SI	1959	1960	1961	1962
Sedimide	MUGOLIO (Milano)	14.379	SI	1959	1960	1961	1962
Profarmil	PROFARMI (Milano)	14.654	SI		1960	1961	1962
Quietoplex	LIVSA VAILLANT (Milano)	14.854	SI		1960	1961	1962
Gastrimide	LIVSA VAILLANT (Milano)	15.061	SI		1960	1961	1962
Imidene Ipnotico	SMIT (Torino)	15.144	SI		1960	1961	1962
Quetimid	BIOCORFA (Milano)	15.216	SI		1960	1961	1962
Sedoval	ITALFARMA (Torino)	16.501	SI		1960	1961	1962
Ulcerfen	BIOCORFA (Milano)	17.210	SI			1961	1962

per quei prodotti. Esistono, naturalmente, gli archivi privati dei produttori, ma la loro consultazione è piuttosto riservata.

*Tuttavia, non dovrebbe ritenersi troppo azzardato congetturare che la SMIT (oggi UCB-SMIT) di Torino fosse abbastanza soddisfatta dei suoi profitti quando — dopo aver aperto la strada italiana al talidomide con l'*Imidene *nel 1959 — chiese ed ottenne l'autorizzazione a produrne e venderne una variante aggravata da barbiturici, l'*Imidene Ipnotico, *mantenendo entrambi i prodotti sul mercato fino al 1962. Ma, allora, uguali considerazioni valgono per la LIVSA VAILLANT di Milano, che, presentando il suo* Quietoplex *nel 1960, volle subito affiancargli il* Gastrimide. *Ed anche per la BIOCORFA, pure di Milano, che nella propizia scia tracciata dal suo* Quetimid *e dagli altri sette prodotti della concorrenza, ritenne che valesse ancora la pena di vararne un nono, l'*Ulcerfen, *nel 1961, quando ormai co-*

minciavano a correre pel mondo le notizie sugli effetti tossici del talidomide.

Che pensare, dunque? A questo punto della mia piccola ricerca — e della mia grande sorpresa — avevo di fronte a me nove specialità talidomidiche, dimostratamente vendute in Italia tra il 1959 ed il 1962, ed almeno altrettante assicurazioni che in Italia non si erano dati casi di focomelia talidomidica.

Poiché il primo termine della contraddizione era ormai accertato come dato di fatto, non rimaneva che dubitare del secondo. Soprattutto dopo che a pagina 127 di questo libro una breve frase mi aveva detto ciò che da altri non avevo appreso:

> *Malgrado il verificarsi di casi di focomelia a Torino nel giugno 1962, alcuni di questi prodotti vennero ritirati in Italia solo nel settembre 1962.*

Non un'indicazione di piú, ma tre amici — un puericultore, un anatomo-patologo e un giornalista — mi aiutarono a percorrere subito questa traccia fino all'origine. Il 15 giugno 1962 i professori Maria Gomirato-Sandrucci, direttore dell'Istituto di Puericultura, e Ruggero Ceppellini, direttore dell'Istituto di Genetica Medica dell'Università di Torino, avevano letto all'Accademia di Medicina della stessa città una comunicazione[4] *nel corso della quale dichiaravano:*

> *Nella nostra casistica degli anni passati non sono mancati casi di amelia e di focomelia che sono giunti alla nostra osservazione col ritmo di un caso ogni due anni. Data questa rarità siamo stati colpiti dal fatto che in poco piú di un mese (dal 7 aprile al 16 maggio di questo anno), siano stati ricoverati presso il Centro Immaturi della nostra Clinica ben cinque neonati amelici e focomelici provenienti da Torino e da fuori Torino.*

Sei mesi dopo gli stessi autori pubblicavano una piú ampia e dettagliata relazione[5] *sugli stessi casi che intanto erano saliti a 7. A conclusione di una documentata ed attenta disamina di tutte le possibili cause che avrebbero po-*

[4] M. Gomirato-Sandrucci e R. Ceppellini, *Sulla eziopatogenesi della focomelia*, in "Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino," vol. 125, pp. 225-231, 1962.

[5] M. Gomirato-Sandrucci e R. Ceppellini, *Considerazioni cliniche e patogenetiche su alcuni casi di focomelia*, in "Minerva Pediatrica," vol. 14, pp. 1181-1202, 1962.

tuto spiegare così eccezionale frequenza di una malformazione congenita tanto rara, Gomirato-Sandrucci e Ceppellini dettano queste righe che meritano di essere trascritte e meditate:

> *È risultato che 4 madri avevano sicuramente introdotto un medicamento a base di imide dell'acido n-ftalil-glutammico. La sicurezza di questa somministrazione deriva sia dall'ammissione spontanea del nome del farmaco da parte della donna, sia dall'averne riconosciuto il flacone fra molti altri, sia infine dalla conferma del medico curante che aveva prescritto il farmaco. Si trattava in tutti i casi della stessa confezione commerciale in pastiglie contenenti ciascuna 50 mg di imide dell'acido n-ftalil-glutammico. In un quinto caso non abbiamo potuto avere la sicurezza assoluta della somministrazione del medicamento in quanto la donna ha sicuramente introdotto fra il primo ed il secondo mese di gravidanza alcune pastiglie sedative di cui non ricorda il nome ed anche il medico curante è piuttosto incerto sulla eventuale prescrizione di un medicamento a base di imide dell'acido n-ftalil-glutammico. Negli altri due casi (1 e 2) l'introduzione del medicamento in questione è stata decisamente negata sia dalle madri che dai medici curanti.*

In queste righe non ricorre mai il nome "talidomide" ma la sua versione chimica in extenso, *"imide dell'acido n-ftalil-glutammico," ignota al pubblico, al medico generico ed anche allo specialista dedito soprattutto all'esercizio professionale. Per tutti costoro i soli nomi significanti e memorizzabili sono quelli delle specialità (*Imidene, Sedimide, Profarmil, *ecc.) che rimandano ai nomi delle rispettive industrie produttrici (SMIT, MUGOLIO, PROFARMI, ecc.) ma di essi non c'è traccia nella relazione dei due studiosi di Torino. Da tale relazione (pubblicata il 3 novembre 1962) si apprende ancora che, dei quattro bimbi la cui madre aveva certamente assunto talidomide nei primi mesi di gravidanza, due erano viventi alla data di stesura del testo: di una, Antonella B., nata il 3 aprile 1962 da un operaio e da una casalinga, e perfettamente formata fuorché per la totale mancanza delle braccia, si dice:*

> *Decorso: la bambina ha sempre goduto buona salute ed ha presentato un regolare soddisfacente accrescimento. Attualmente è ricoverata in buone condizioni di salute presso un Istituto assistenziale.*

Dell'altro, Renato A., nato il 7 agosto 1962 da un operaio e da una casalinga, portatore di gravi deformazioni a tutti e quattro gli arti, ma normale per quanto riguarda gli organi vitali, si dice:

Decorso: il bambino non ha presentato alcun sintomo riferibile ad eventuali altre malformazioni oltre quelle segnalate agli arti. L'accrescimento è stato piuttosto lento ma regolare. Il bambino è tuttora degente nel nostro Istituto presentando ancora un notevole deficit di peso rispetto alla norma.

Che ne è oggi di Renato e di Antonella? Non lo so, ma lo chiedo. Cosí come non sapevo e mi sono chiesto — a questo punto di una ricerca che mi portava di sorpresa in sorpresa ma anche di angoscia in angoscia — se la circoscritta epidemia torinese di malformazioni da talidomide fosse, come pareva dalla lettura dei testi citati, veramente l'unica verificatasi in Italia; ovvero se altri bambini fossero nati orrendamente mutili e deformi, per effetto del malefico farmaco, anche altrove: e dove, allora, e quanti?

Nel tentativo di trovare una risposta a queste domande, scrissi, due mesi fa, ad oltre un centinaio di colleghi, titolari nelle diverse Facoltà mediche italiane di cattedre quali: ostetricia e ginecologia, pediatria, puericultura, farmacologia ed altre aventi attinenza scientifica e pratica con il problema della focomelia talidomidica. Chiesi semplicemente a ciascuno di loro di segnalarmi, ove ne avesse avuto conoscenza, dati e casi di bambini colpiti.

Trentacinque colleghi, cui qui rinnovo il mio ringraziamento, hanno risposto da diverse parti d'Italia: la maggior parte per dirmi di non aver mai avuto notizia che in Italia si fossero verificati casi di focomelia talidomidica, alcuni per segnalarmi le osservazioni dei due studiosi torinesi già ricordati, altri ancora per darmi indicazioni che ignoravo.

Tra queste ultime emerge, perché ne raccoglie altre, una rassegna, compilata in collaborazione,[6] del professor Cesare Torricelli, direttore dell'Istituto Provinciale di Protezione ed Assistenza Infanzia di Milano, il quale esordisce cosí:

Con l'aprile 1963 anche in Italia sono passati nove mesi dal ritiro dal commercio di preparati a base di Talidomide. In questa rassegna ci proponiamo pertanto di esporre sull'argomento delle malformazioni congenite attribuite alla Talidomide le nozioni tratte dall'esperienza della maggior parte degli Autori e dalla nostra diretta osservazione.

[6] C. Torricelli, G. Bizzi, L. Matturri, R. Nodari e M. Baldrighi, *Embriopatia Talidomidica*, estratto dalla rivista "Infanzia," n. 48, 49, 50, 1963.

Torricelli, infatti, prima di descrivere i casi da lui direttamente studiati, ci informa di altri di "sicura eziologia talidomidica," cioè certamente causati da una di quelle specialità — purtroppo mai nominate in relazione ai singoli casi — che ho elencate nella tabella: uno a Siracusa ed uno a Palermo,[7] uno a Portici (Napoli), uno a Modena, uno a Roma, uno a Busseto (Parma), uno a Massalombarda (Ravenna), uno a Sassuolo (Modena), altri due a Torino, uno ad Alessandria, uno a Mestre, uno a Pavia.[8]

Alla menzione di questi casi segue la descrizione di altri diciannove giunti all'Istituto milanese dalla città e dintorni; per undici d'essi

> *... è stato dimostrato, con sicurezza, l'uso di preparati talidomidici assunti sempre entro i primi tre mesi di gravidanza.*

Per gli altri casi tale uso non è documentato con sufficiente certezza, ma nemmeno escluso: "è degno di rilievo," sottolineano anzi gli autori,

> *che anche in tutti questi ultimi casi i disturbi simpatici nei primi mesi della gravidanza erano stati particolarmente intensi e che le madri avevano fatto uso di numerosi preparati, specie "sedativi."*

Torricelli conclude la sua rassegna affermando che in Italia

> *il numero di nati malformati di sospetta eziologia talidomidica è stato esiguo: 50 casi, di cui 27 ad eziologia accertata, 11 dei quali a Milano.*

Ma tutto induce a credere che questa stima possa essere errata soltanto per difetto. Infatti lo stesso Torricelli nota:

> *[queste] sono le cifre che noi abbiamo raccolto direttamente non essendoci pervenuta alcuna risposta dal Ministero della Sanità da noi interpellato.*

[7] In altra sede ho trovato la segnalazione di un caso a Catania; tuttavia un collega siciliano mi ha scritto: "Ho svolto una piccola inchiesta ed è risultato che nella nostra regione il 'talidomide' non è mai stato usato."

[8] Si noti che due autori tedeschi (H. WEICKER e H. HUNGERLAND, *Thalidomid - Embryopathie* in "Deutsche Medizinische Wochenschrift," vol. 87, pp. 992-1000, 1962) nell'ambito di uno studio statistico sulla focomelia talidomidica avevano interpellato per l'Italia le Cliniche Pediatriche di Palermo, Roma, Genova e Ferrara ricevendone risposte negative (riferito da C. TORRICELLI e COLL., *op. cit.*, p. 15).

Né risulta, dopo dieci anni, che lo stesso Ministero abbia mai pubblicato un rapporto sul funesto accaduto. Ancora va detto che la rassegna di Torricelli, pur essendo la piú estesa apparsa in Italia, non annovera alcune segnalazioni — forse perché emerse successivamente o in sedi particolari — di altri casi accertati. Infine è da notare la singolare concentrazione della casistica in due sole città, Milano e Torino, cui fanno riscontro l'assenza di casi in altri centri di paragonabili dimensioni demografiche e la disseminazione periferica e sporadica di singoli altri. Che pensare, dunque, di questi focolai epidemici nel capoluogo piemontese ed in quello lombardo? Reali o apparenti? Come interpretarli in un caso e come nell'altro? Dalla risposta a tali quesiti può dipendere una rivalutazione delle dimensioni statistiche del fenomeno.

Se si è trattato veramente di una maggior incidenza della focomelia talidomidica nelle due città subalpine, non rimane che supporre ivi una maggior prescrizione del farmaco in generale e alle donne gestanti in particolare. Ma questa spiegazione ne richiederebbe un'altra — per esempio, sul comportamento dei medici e dei farmacisti — che io non so vedere a meno di attribuire qualche significato all'essere Torino sede della SMIT, l'industria farmaceutica che ha aperto la frontiera italiana al talidomide, e Milano sede di altre quattro industrie farmaceutiche che si sono tosto lanciate all'inseguimento della SMIT e dei suoi talidomidici profitti.

Effettivamente queste circostanze possono far supporre una maggiore e piú suadente presenza propagandistica dei produttori presso i clinici ed i medici delle rispettive città e province: chi sa di queste cose e conosce certe mode terapeutiche locali, altrimenti inspiegabili, non può dimettere facilmente tale ipotesi. Ma egli sa anche che la permeazione pubblicitaria (cui corrisponde almeno il 30% del prezzo di un farmaco) di cui l'industria farmaceutica è capace travalica ben presto i confini locali o regionali per raggiungere persuasivamente anche i medici piú lontani. Pertanto un farmaco che, a quanto sembra, arriva e nuoce a Siracusa ma non a Bari, a Sassuolo ma non a Bologna, a Mestre ma non a Padova — per concentrarsi casisticamente a Torino e a Milano — lascia qualche perplessità irrisolta.

Che induce a riflettere sull'altra eventualità sopra pro-

spettata: forse, l'eccezionalità dei focolai di Torino e di Milano è soltanto apparente, nel senso che nelle due città sarebbero esistite particolari condizioni non già per l'accensione delle due piccole epidemie ma per l'attenzione necessaria al loro rilievo. Altrove, una minore o meno preparata attenzione non avrebbe colto un fenomeno delle stesse dimensioni o non lo avrebbe interpretato correttamente nelle sue cause. Ben s'accorda con questa congettura la sorprendente constatazione che un gran numero di colleghi qualificati ritenga e risponda, ancor oggi, di non aver memoria di casi o nozione di lavori scientifici dai quali risulti che anche in Italia si è data e ripetuta la focomelia talidomidica. D'altra parte sono gli stessi studiosi di Torino e di Milano ad informarci come singolari circostanze, verosimilmente non datesi per altri, avessero attratto e stimolato il loro interesse medico e scientifico sul problema: quelli[9] *già da tempo dediti ad afferenti ricerche e questi*[10] *fervidamente intenti a preparare una relazione*

[9] R. Ceppellini — uno dei maggiori studiosi contemporanei di genetica medica — cosí si è espresso nel corso della già citata comunicazione all'Accademia di Medicina di Torino: "Da tempo abbiamo in corso, in collaborazione con la Clinica Pediatrica e l'Istituto di Puericultura, un'ampia ricerca sovvenzionata dal Consiglio Nazionale delle Ricerche volta a studiare eventuali anomalie di numero e struttura dei cromosomi in una serie di malattie congenite ed in particolare nelle malformazioni. Un quadro malformativo è infatti una delle espressioni piú comuni delle anomalie cromosomiche. Ovviamente prendemmo in considerazione anche i casi di focomelia..."

[10] Nel 1961 Torricelli, quando ancora non aveva potuto compiere le già citate osservazioni, stava preparando una relazione dal titolo: "Le malformazioni congenite dal punto di vista medico e sociale," programmata per il IX Congresso nazionale di Nipiologia, tenuto a Catania nel maggio 1962. È il mese in cui, per strana e triste coincidenza, arrivano improvvisamente, alla Clinica torinese della Gomirato-Sandrucci, quei cinque neonati amelici e focomelici che saranno descritti all'Accademia medica di Torino il 15 giugno successivo e non in maggio come, per un'ovvia svista, è scritto nel lavoro pubblicato piú târdi su "Medicina Sociale" dalla stessa autrice. (Vedi nota 13.)

Di questa relazione e del suo rapporto con le osservazioni successive di Torricelli, questi effusamente parla in: C. TORRICELLI e AL., *Embriopatia talidomidica*, cit., pp. 4 e 5 ove si legge: "Nella preparazione della nostra Relazione sulle malformazioni congenite, l'indagine bibliografica ci portò i primi resoconti sull'argomento pubblicati da 'Deutsche Medizinische Wochenschrift,' 86, 1961, pp. 2255-56 e da 'Lancet' del 16-12-1961: in questi resoconti veniva documentata da parte di Lenz l'eziologia talidomidica di malformazioni quali l'amelia, la focomelia atipica con mancanza del raggio distale, l'aplasia renale, l'aplasia della tibia, l'anotia, l'atresia del duodeno, dell'esofago, dell'ano, cardiopatie congenite, l'aplasia della colecisti e dei reni, in 41 casi su 46 di dette malformazioni direttamente esaminate: le madri dei 41 bambini avevano fatto uso di talidomide durante i primi mesi di gravidanza, a scopo sedativo, ipnotico, antiemetico...

"Nell'esame della casistica delle malformazioni dell'apparato scheletrico, dal 1-1-1950 al 31-12-1961, anche noi avevamo notato un infittirsi dei casi di dismelia dal giugno al dicembre 1961, in particolare alla comparsa piú frequente

congressuale molto impegnativa sullo stesso argomento!

Avanzo quindi la ragionevole ipotesi che nel capoluogo piemontese ed in quello lombardo siano stati riconosciuti *ma non si siano* prodotti *piú che altrove casi di malformazione da talidomide; inclino, cioè, a credere che altrove si siano* prodotti *altrettanti casi, in rapporto al numero dei nati, ma ne siano stati* riconosciuti *di meno.*

Si noti che l'oggetto del riconoscimento *non è — meglio: non sarebbe stata, allora — la focomelia od altra malformazione congenita in quanto tale, perché quelle cosí gravi di cui qui si parla sono evidenti anche all'occhio di una levatrice: è — meglio: avrebbe dovuto essere — il* rapporto *tra la malformazione e l'uso di talidomide nei primi mesi della gravidanza. Rapporto che, per essere individuato, ove fosse, avrebbe richiesto alcune cose. Nei medici che ne avevano l'occasione: un'adeguata informazione sul problema, la capacità di indagarlo, la volontà di risolverlo. Nelle madri che ne avevano avuto la sventura: il ricordo dei farmaci assunti in gravidanza, la dimostrazione* de visu *di tutti quelli imputati, una franca spiegazione sul significato dell'indagine. Non credo che queste condizioni si siano verificate sempre e nemmeno spesso là dove nasceva un bimbo focomelico da talidomide: però l'inadempienza di una sola bastava a togliere per sempre quel bimbo dal conto delle vittime.*

Infatti, se la frequenza delle malformazioni da talidomide nella popolazione italiana fosse stimata complessiva-

di gravi quadri quali l'amelia e la focomelia atipica, cioè di malformazioni simili a quelle di Lenz.

"Data la grande mole di lavoro richiesta dalla Relazione, non avendo il tempo per una indagine eziologica retrospettiva, rimandammo questa e l'ampiamento dell'argomento, come del resto anche di altri quali l'epidermolisi bollosa, la microftalmia congenita, ecc. ad epoca posteriore.

"Ci mettemmo però immediatamente in rapporto epistolare con il Prof. W. Lenz, il quale gentilmente ci tenne informati del dilagare dei casi in Germania ed in altre Nazioni, e nella nostra Relazione, inviata alle stampe il 13 marzo 1962 ed esposta a Catania il 20 maggio 1962, illustrando per la prima volta in Italia la possibilità della embriopatia talidomidica, sia nell'esame dei fattori eziologici (chimici) che nella profilassi, pur non avendo accertato un rapporto sicuro di causa ed effetto, consigliammo di non usare in donne gravide preparati a base di talidomide o nei quali essa fosse associata."

Questa relazione di Torricelli è ricordata nella memoria: M. Gomirato-Sandrucci e R. Ceppellini, *Considerazioni cliniche e patogenetiche su alcuni casi di focomelia*, cit., p. 1197 con queste brevi parole: "In Italia la questione è stata discussa da Torricelli a Catania nel maggio 1962 pur non essendo stato fino allora segnalato alcun caso."

mente al livello di un solo caso per 10.000 nati[11] *per il triennio 1960-1962, si sarebbero* prodotti *ma non necessariamente riconosciuti, per ognuno degli stessi anni, 95 nuovi casi, anziché i 50 complessivi segnalati da Torricelli. Naturalmente non è più possibile oggi alcuna verifica, ma soltanto una constatazione: le deformazioni congenite dell'apparato locomotore ed in particolare le aplasie congenite degli arti mostrano un improvviso marcato incremento numerico su scala nazionale (rispettivamente di centinaia e di decine di casi per anno) proprio a partire dal 1961,*[12] *come negli altri paesi colpiti dalla tragedia talidomidica.*

Non è, dunque, vero — per tornare ai risultati dell'iniziale sondaggio: corrispondenti, come ho ulteriormente verificato, ad un'errata convinzione, significativamente assolutoria, molto diffusa nell'opinione pubblica e persino nella larga maggioranza di quella medica — non è, dunque, vero che l'industria farmaceutica italiana non abbia prodotto e commerciato, in varie forme e sotto diversi nomi, il funesto talidomide.

Soprattutto non è vero che il nostro paese non sia stato colpito dal flagello delle focomelie e di altre malformazioni conseguenti all'assunzione di quel farmaco.

Ed infine non è vero, anzi è verosimilmente lontano dalla realtà, che in Italia

in totale si superano di poco i 20 casi, cifra fortunatamente assai al di sotto dei 10.000 casi circa che rappresenterebbero il totale di casi osservati in tutto il mondo.[13]

[11] Stima non incauta ove la si confronti con quella di 4/10.000 accertata per i casi di focomelia o analoghi verificatisi tra il maggio 1959 ed il settembre 1962 nei reparti ostetrici dei principali ospedali milanesi, dove negli anni precedenti non si era osservato alcun caso paragonabile; cfr. L. Matturri e R. Nodari, *Studio anatomo-clinico su 19 casi di embiopatia da talidomide*, in "Folia Hereditaria et Pathologica," vol. 12, pp. 267-278, 1963.

[12] Questa osservazione è contenuta in una nota di L. Vizzoni e P. Dinelli, *Indagine statistica sull'incidenza delle malformazioni congenite in Italia nel periodo 1958-1963*, in "Aggiornamento Pediatrico," vol. 15, pp. 365-368, 1964. Essa è esatta, nei termini in cui l'ho riferita, anche sulla base di dati resisi disponibili posteriormente alla sua pubblicazione.

È da segnalare, d'altra parte, che dall'"Annuario di Statistiche Sanitarie," pubblicato dall'Istituto Centrale di Statistica, risulta che la frequenza delle malformazioni congenite in generale e di quelle dell'apparato locomotore in particolare si è mantenuta elevata anche negli anni successivi.

[13] M. Gomirato-Sandrucci, *La focomelia: aspetti clinici e sociali*, in "Medicina Sociale," vol. 15, pp. 209-211, 1965.

È certo che il fenomeno non ha avuto da noi le stesse dimensioni che in Germania Occidentale ed è probabile che sia rimasto al di sotto di quelle della Gran Bretagna; ma nulla esclude che possa paragonare i suoi valori assoluti a quelli della Svezia dove l'Associazione Medica Svedese ha stimato che i bambini lesi dal talidomide siano stati circa 150 dei quali 6 su 10 sarebbero morti e gli altri sopravvissuti.

* * *

È a questo punto, al punto in cui si decide della vita ulteriore di questi quattro bambini, che il quadro italiano si oscura angosciosamente. Per rendersene conto non occorre piú ragionare in termini statistici: soprattutto se tra questi termini, apparentemente consolatorii, può essere smarrita l'identità umana dei singoli casi. Atteniamoci invece e strettamente ai dati pubblicati, decidiamo di credere che non ne esistano e non ne siano esistiti altri.

Ma la domanda già posta rimane e si rinnova: che ne è stato di Antonella B. e di Renato A., i bimbi superstiti di Torino? Che ne è stato di Giuseppina R., di Giorgio P., di Giuseppina F., di Maria V., di Patrizia D. e di Giuseppina G., i bimbi superstiti di Milano?

Alcuni di loro senza braccia, altri senza gambe, una senza i quattro arti: scomparsi ormai? Ed allora bisogna chiedere e si ha il diritto di sapere perché tutti i bambini talidomidici italiani sono morti, mentre vivono tuttora e crescono il 40% di quelli inglesi, svedesi e tedeschi. Oppure sono vivi ed allora bisogna chiedere e si ha il diritto di sapere come e dove si svolge la loro esistenza, chi ne ha cura e in che modo, chi provvede e in quale misura alle loro enormi necessità, chi li accompagna ed assiste in questa fase, ancora piú terribile, della loro vita: l'ingresso nell'adolescenza? Perché per loro la tragedia del talidomide non appartiene al passato, *ma vive e cresce con loro, facendosi — ad ogni giorno nuovo, ad ogni altra età — piú crudele e definitiva. Per tanta offesa, per tanta pena non c'è riparazione possibile né indennizzo adeguato. Nessuna umana destituzione ammette una restituzione venale. Ma impone, a chi ne porti l'obbiettiva responsabilità, almeno il dovere di mitigarne le conseguenze con ogni mezzo e misura.*

In Svezia — soprattutto per merito di Sjöström e di

Nilsson, ma anche di vigorose pressioni esercitate dalla stampa e dall'opinione pubblica — l'ASTRA COMPANY, industria produttrice di specialità medicinali contenenti talidomide, è stata indotta a versare, per ogni bimbo colpito dagli effetti del farmaco, la rendita annua corrispondente, al netto di inflazione, a un capitale di 150 milioni di lire.

In Gran Bretagna, la DISTILLERS Co. Ltd., dopo aver sottoscritto un analogo impegno, pur per un indennizzo minore, e aver tentato ogni cavillo onde evitare di onorarlo, è stata investita negli ultimi due mesi da una campagna-stampa (cui sono seguiti un'iniziativa parlamentare e il boicottaggio dei suoi prodotti ad opera degli studenti inglesi) sviluppatasi a seguito della pubblicazione di questo libro a cura della Casa editrice Penguin Books. Pertanto i dirigenti della DISTILLERS Co. Ltd. si sono visti costretti ad assumere impegni maggiori per l'erogazione di fondi ai fanciulli focomelici da talidomide: l'ultima loro proposta di cui sono informato (14 dicembre 1972) ammonta a 17 miliardi di lire pari a un capitale investito di 50 milioni per ogni bambino. Ma un gruppo di deputati, della maggioranza e della minoranza unite, sta adoprandosi per ottenere il doppio di tale cifra onde garantire ai piccoli focomelici quanto è indispensabile (protesi da cambiare di anno in anno, mezzi di locomozione, assistenza, ecc.) per alleviare almeno in parte la pena della loro esistenza.

In Germania Occidentale la CHEMIE GRÜNENTHAL ha dovuto comparire in un processo — il piú lungo, come il lettore apprenderà in questo libro, dopo quello di Norimberga ai criminali nazisti — del quale ha tentato in ogni modo di evitare la conclusione e la sentenza, addivenendo infine all'impegno — contratto, non ancora mantenuto, ma certamente non piú declinabile — di versare 21 miliardi di lire per i bambini focomelici tedeschi. Tutto ciò, sia ben chiaro, non basta a restituire quanto è stato tolto alla vita di un solo bambino né a concedere assoluzioni alla responsabilità di un intero sistema.

Ma in Italia, nemmeno questo è stato fatto, nulla di tutto ciò è avvenuto. Qui si ignora persino che siano mai esistiti e se sopravvivano tuttora bambini "talidomidici." Qui le rare pubblicazioni che ne parlano sono scritte per i congressi e per le riviste scientifiche. Qui non si dice mai, pur sapendolo esattamente, quale madre ha preso qua-

le prodotto. Qui si tace sempre, in ogni caso, il nome delle industrie produttrici. Qui nessuna autorità sanitaria promuove un'indagine ad hoc *e ne pubblica i risultati. Qui, soprattutto, nessuno sembra aver chiesto alle sei sorelle farmaceutiche di farsi carico finanziario di quegli otto bambini: 1,3 bambini ciascuna.*

Ma, forse, un bambino focomelico italiano vale meno o soffre meno del suo compagno svedese, inglese e tedesco. Oppure, non vale niente e non soffre piú. O, forse, il caso suo e degli altri sette, se fosse divenuto pubblico, avrebbe portato alla luce la vicenda di altri. Quanti altri? E forse, allora, le industrie implicate e il mondo farmaceutico ne avrebbero troppo risentito e si sarebbero dispiaciuti. E ciò, in Italia, avrebbe creato a sua volta cosí tanti altri dispiaceri che otto bambini, ancorché focomelici, non se li immaginano nemmeno.

Sto forse suggerendo che l'intreccio di rapporti tra industria farmaceutica, amministrazione sanitaria e professione medica è, nel nostro paese, tanto fitto da deludere ogni tentativo di guardarlo in trasparenza? Forse è cosí, ma al di là di questo opaco spessore vedo, e ne sono colpito, queste date: il talidomide fu ritirato dalla vendita al pubblico della Germania Occidentale, della Svezia e della Gran Bretagna tra l'ultima decade di novembre e la prima di dicembre del 1961. Ma il nostro Ministro della Sanità[14] *che ne era informato, non sospese, nemmeno cautelativamente, la vendita delle specialità medicinali italiane contenenti il malefico farmaco fino all'estate del 1962. Cosa abbia significato per lui e per le altre parti interessate questo incredibile ritardo, io non so. Io so che per Giuseppina G., venuta alla luce in quel di Milano il 14 settembre 1962 da madre curata con talidomide durante i primi due mesi di gravidanza, cioè da* metà gennaio a metà marzo 1962, *essere italiana ha significato soprattutto questo: nascere con una focomelia atipica degli arti inferiori e superiori.*[15]

* * *

Ma già l'anno prima, il Ministro della Sanità si era concesso — invocando la prudenza! — un altro indugio, de-

[14] Il Ministero della Sanità fu retto da: Camillo Giardina (democristiano) dal 16-2-1959 al 20-2-1962, Angelo Raffaele Jervolino (democristiano) dal 21-2-62 al 4-12-63, Giacomo Mancini (socialista) dal 5-12-63 al 21-7-64.

[15] C. Torricelli e Al., *Embriopatia talidomidica*, cit., pp. 38-39.

stinato a compiacere certa industria farmaceutica, che costò la vita di molti bambini oltre la paralisi di tanti altri. Questa gravissima denuncia, formulata pubblicamente dal Collettivo dell'Istituto Superiore di Sanità[16] *non è mai stata smentita. Si tratta di una livida storia, estremamente significativa, che deve essere conosciuta.*

Riprendo i dati che seguono da un recente rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.[17]

Poliomielite in alcuni Paesi Europei e negli Stati Uniti d'America
(Numero *medio annuale* di casi)

	1951-1955	1961-1965	1966-1970
Belgio	475	79	3
Cecoslovacchia	1.081	0	0
Germania Orientale	1.187	1	0
Gran Bretagna	4.381	317	21
Italia	3.342	2.121	89
Polonia	2.226	41	102
Ungheria	583	4	4
USA	37.864	573	52

Appare con evidenza, da un semplice sguardo alle cifre, che in Italia la poliomielite continuava a mietere migliaia di vittime ancora nel quinquennio che già la vedeva sconfitta e persino eradicata in altri paesi. Per capire come ciò sia potuto accadere bisogna ricordare che negli anni Cinquanta furono proposti e provati i primi vaccini contro la terribile malattia: ne va merito, per il primo, a J. Salk il quale mise a punto un vaccino costituito da virus uccisi, somministrabile per iniezione; per il secondo ad A. Sabin il quale preparò un vaccino costituito da virus attenuati, somministrabile per via orale. Estese prove dimostrarono chiaramente che il secondo vaccino è molto piú efficace del primo nel proteggere i soggetti che lo ricevono, ed in particolare i bambini, contro la poliomielite che — si ricordi — è letale nel 10% circa dei casi e paralizzante negli altri.

[16] Collettivo dell'Istituto Superiore di Sanità, *La Salute e il potere in Italia*, De Donato, Bari 1971, p. 36.
[17] World Health Organization, *Weekly Epidemiological Record*, vol. 47, pp. 293-304, 1972.

Questa superiorità del vaccino orale ed il suo impiego positivo in grandissime popolazioni erano già noti nell'estate del 1960: se ne parlò ampiamente nel corso della Conferenza internazionale sulla poliomielite[18] *tenutasi a Copenaghen nel luglio di quell'anno. Due mesi dopo, il 30 settembre, lo stesso professor Sabin lesse a Roma — proprio nell'aula di quell'Istituto Superiore di Sanità che è l'ala tecnico-scientifica del Ministero omonimo — una relazione dal titolo* Risultati ottenuti in diverse parti del mondo nella vaccinazione di massa con vaccino antipolio vivo. *Tale relazione confermava pienamente i dati positivi dei quali il mondo medico internazionale aveva già avuto notizia, diceva come la vaccinazione orale di massa fosse già stata fatta nel 1959 in Cecoslovacchia e nel 1960 in Germania Orientale, in Polonia ed in Ungheria; aggiungeva che sempre nel 1960 oltre 70 milioni di persone risultavano già vaccinate in URSS col vaccino orale e che sarebbero diventate 198 milioni nel 1961; preannunciava per l'anno successivo la vaccinazione di massa negli USA ove infatti fu compiuta nel marzo 1961, così come nel 1962 in Belgio e in Gran Bretagna.*

Il nostro Ministro della Sanità sapeva queste cose e d'altra parte sapeva che, nonostante si fosse cominciato a distribuire il vaccino di Salk alla popolazione italiana nel 1958, il nostro paese contava ancora, nel solo 1959, 4.110 nuovi casi di poliomielite dei quali 630 morti; 3.555 casi, dei quali 451 morti, sarebbero state le corrispondenti cifre per il 1960.[19] *Egli era dunque in grado di giungere a decisioni che altri governanti avevano già prese; era sollecitato a farlo dall'urgenza e dalle dimensioni epidemiologiche del problema in Italia; era confortato dal parere autorevole di medici, tecnici e scienziati.*

Ma cosa avvenne, invece? La conferenza di Sabin, della quale esiste tuttora a Roma il testo dattiloscritto, non fu mai pubblicata, contro ogni consuetudine e nonostante la sua importanza. È pubblicato invece il discorso che di lì a pochi giorni il Ministro della Sanità rivolse ai pediatri italiani riuniti nella capitale:

[18] *Poliomyelitis*, Papers and Discussions Presented at the Fifth International Poliomyelitis Conference, Copenhagen, Denmark, 26-28 luglio 1960, J. B. Lippincott Co., Philadelphia 1961.

[19] Dati desunti da un rapporto del Ministero della Sanità, a cura di L. Bevere e C. Cocchini, *La vaccinazione antipoliomielitica in Italia*, Roma, novembre 1966.

... parlando oggi dinnanzi a così eletto consesso di specialisti di un ramo della scienza medica che riguarda proprio la prima infanzia, la più soggetta al morbo della polio, credo doveroso ricordare, come unico e diretto responsabile della tutela della pubblica salute, che la vaccinazione antipolio con vaccino vivo non sarà per ora autorizzata in Italia. Il Ministero della Sanità non può fare dei bambini italiani cavie da esperimento, come in verità sarebbero, data la fase tuttora sperimentale del vaccino vivo. Di conseguenza, il vaccino vivo non sarà per il momento registrato nel nostro paese, e neppure ne sarà autorizzata la fabbricazione a scopo di esportazione.[20]

La prudenza del ministro, anzi di due ministri, è ampiamente dimostrata dal fatto che si attese fino al 1964 prima di dare inizio alla nuova vaccinazione: quell'"ora" e quel "momento" durarono così tre anni durante i quali in Italia si verificarono 9 509 casi di poliomielite: 1.078 vennero a morte e 8.431 rimasero paralizzati.

Ora il lettore ha una comprensione statistica dei dati contenuti nel recente rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e che ho riprodotti a p. XXIII. Ma per una comprensione politica degli stessi può essergli non inutile conoscere altri fatti.

Nell'autunno 1960, quando A. Sabin veniva all'Istituto Superiore di Sanità ed il Ministro della Sanità andava al Congresso di pediatria, la produzione di vaccino antipoliomielitico era riservata a due industrie farmaceutiche: l'ISI (Istituto Sieroterapico Italiano)[21] di Napoli e l'ISM (Istituto Sieroterapico Milanese) di Milano.[22] La terza industria italiana specializzata nel settore "sieri e vaccini" è la SCLAVO (Istituto Sieroterapico Vaccinogeno Toscano) di Siena che, a quel tempo, si preparava a sua volta a produrre vaccino antipolio, ma precisamente del tipo Sabin.

Invece l'ISI e l'ISM producevano già, e soltanto, vaccino del tipo Salk: per esso avevano attrezzato gli impianti, di esso venivano riempiendo i magazzeni. La produzione italiana era duopolistica ed il mercato era praticamente monopsonico dacché un acquirente soverchiava largamente gli altri: proprio il Ministero della Sanità. È questo Ministero che, quando ebbe notizia che lo Sclavo aveva

[20] *Atti del XXVII Congresso Italiano di Pediatria*, Roma, ottobre 1960.

[21] Oggi si chiama RICHARDSON-MERREL perché è stato comperato da questa grande industria americana.

[22] Sul mercato italiano erano anche presenti 7 vaccini antipolio tipo Salk prodotti da 5 ditte americane, una canadese ed una svizzera.

preparato del vaccino orale tipo Sabin, mandò un medico provinciale a sigillarne i flaconi per impedirne la distribuzione. Intanto continuavano la produzione e la vendita, l'ammortamento degli impianti, l'esaurimento delle scorte e l'accumulazione dei profitti dell'ISI e dell'ISM. È così che si arriva al 1964 quando un altro Ministro della Sanità, convinto anche lui, ma fortunatamente in un altro senso, che il suo dicastero "non può fare dei bambini italiani cavie da esperimento," diede il via alla distribuzione del vaccino orale attenuato. Da allora la poliomielite è andata praticamente scomparendo: 20 casi in tutta Italia durante i primi nove mesi del 1971!

Si può, dunque, concludere che la grande maggioranza dei 9 509 casi di poliomielite verificatisi in Italia nel triennio 1961-1963 sarebbero potuti essere risparmiati — per capire cosa questo significhi bisogna fare lo sforzo di pensarli uno a uno, famiglia per famiglia, bambino per bambino, bara per bara, paralisi per paralisi — se un certo vaccino fosse stato tempestivamente sostituito da un altro. Ma

> *il godimento di questo beneficio è stato posticipato subordinandolo a precisi calcoli di ammortamento... perché alle esigenze di profitto dell'industria che fino allora aveva prodotto il vaccino Salk corrispose un totale asservimento degli organi statali e del loro massimo responsabile, il Ministro della Sanità.*[23]

* * *

Queste due vicende italiane — sulle quali vorremmo che altri facesse maggior luce ed ottenesse qualche riparazione — sono, di fatto, una sola: esse presentano gli stessi protagonisti, coinvolgono medesime responsabilità, segnalano uguali pericoli.

Soprattutto, si risolvono insieme nella sofferenza irreparabile e tuttora irrisarcita di vittime disconosciute quando non addirittura reiette.

Sono vicende coeve e coerenti anche nella loro apparente autonomia e contraddittorietà: in un caso, quello del talidomide, si è lasciata — oltre ogni ragionevole limite — libera vendita a un farmaco malefico in attesa che madri e bimbi si facessero cavie e vittime per dimostrarne la tossicità pur già nota; nell'altro, quello dell'antipolio, si

[23] Collettivo dell'Istituto Superiore di Sanità, *op. cit.*, p. 36.

è impedito che un vaccino benefico venisse prodotto e distribuito onde evitare che madri e bimbi diventassero cavie e vittime della sua altrettanto nota... innocuità.

Ma contraddizioni come queste non reggono, di solito, alla prova di una semplice domanda: a chi è toccato ogni volta il sacrificio ed a chi il vantaggio? Ebbene, qui — cioè in un caso e nell'altro — non mi sembra dubbio che la salute pubblica è stata sacrificata al vantaggio del capitale privato, che la pena e l'infermità dell'uomo sono state pagate all'avidità e all'arroganza di un potere: quello dell'industria farmaceutica.

Tale potere è il vero tema di fondo del libro di Sjöström e Nilsson che ce ne parlano di pagina in pagina, pur nei modi di un racconto vero ed angoscioso. Aderendo alla stessa scelta, anche questa nota introduttiva ha voluto concentrarsi nel racconto e nel confronto di due esperienze italiane: soprattutto perché il lettore non fosse indotto a credere — come si vuole spesso da lui — che "queste cose" sono di altri luoghi e d'altro tempo.

Ma converrà segnalare allo stesso lettore che il potere dell'industria farmaceutica è realtà troppo complessa ed articolata, rilevante e incidente, perché ci si possa appagare di riconoscerlo e giudicarlo nelle sue manifestazioni piú clamorose.

Occorrerà quindi andare oltre: nell'analisi strutturale di tale potere, dei suoi rapporti con quello politico, del suo intreccio con quello medico. Si dovrà individuarne la posizione nella città sanitaria, l'irradiazione nell'apparato assistenziale, la prelazione sull'attività scientifica.

Si dovrà, del farmaco stesso, analizzare il ruolo politico: come serva al medico e come il medico lo serva, per il servizio che entrambi devono rendere; quale immagine di sé proponga al malato e come di questi venga esso stesso deformando l'immagine; come si fletta ad ogni esigenza di gestione sociale e come della stessa suggerisca, fino a dettarli, i piú repressivi modelli.

All'approfondimento di tali temi questa collana riserba già altri titoli.

Giulio A. Maccacaro

Gennaio 1973

Nota aggiunta in corso di stampa: Il 5 gennaio 1973 il Consiglio di amministrazione della Distillers Co. Ltd. ha deciso di aumentare la sua offerta di risarcimento a 20 milioni di sterline (circa 30 miliardi di lire) "in modo da consentire la creazione di un fondo a favore di tutti i bambini talidomidici inglesi."

INTRODUZIONE

BACKGROUND GENERALE

Il 16 luglio 1945, a 9140 metri di distanza da una torre d'acciaio situata in una zona desolata del Nuovo Messico, uno scelto gruppo di scienziati e di militari guardava orripilato e nello stesso tempo affascinato il paesaggio illuminato da una luce accecante, che per intensità superava parecchie volte quella del sole del deserto. Trenta secondi dopo l'onda sonora dell'esplosione assordò gli spettatori. Mentre la nube a forma di fungo si alzava gigantesca nel cielo, uno degli scienziati, il fisico Robert Oppenheimer, pensò a una frase del *Bhagavad Gita* sul dio Krishna: "Io sono la morte che tutto annienta, io sono il distruttore dei mondi." L'uomo conobbe cosí sin dall'inizio la forza distruttiva dell'energia nucleare, molto tempo prima che venisse impiegata per scopi pacifici.

Durante lo stesso periodo il mondo assistette anche all'introduzione per il bene dell'umanità, da parte della pacifica ed attiva scienza biologica e chimica, di moderni farmaci chemioterapici. Per primi furono introdotti i sulfamidici, dopo la stupefacente scoperta di Domagk nel 1932, il quale aveva constatato in seguito a esperimenti su cavie che un colorante, brevettato dalla I.G. Farbenindustrie sotto il nome di Prontosil, era efficace contro certe infezioni da streptococchi e da stafilococchi provocate sperimentalmente. Nel 1935 Trefouels e Fournea dimostrarono che un prodotto di scissione derivato dal Prontosil nell'organismo, la sulfanilamide, era efficace quanto il colorante originale nella terapia delle infezioni. Nei cinque anni che seguirono a questa scoperta, furono sintetizzati piú di mille farmaci sulfamidici, sebbene solo pochi di essi si rivelassero veramente promettenti. I sulfamidici fecero miracoli con le malattie infettive come la meningite, certi tipi di polmonite, gonor-

rea, ecc. Tuttavia, l'ampio uso dei sulfamidici, persino nei casi in cui il trattamento chemioterapico non era indicato, produsse ben presto una resistenza nei micro-organismi contro cui veniva usato il farmaco. Oggi, in tutto il mondo esiste un gran numero di tipi di batteri resistenti ai sulfamidici che causano la gonorrea e altre infezioni. Tuttavia, si fece un nuovo passo avanti quando la penicillina fu prodotta su larga scala, cosa che è dovuta principalmente al lavoro degli scienziati di un laboratorio associato al Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti nell'Illinois.

Nel 1944, Shatz, Waksman e Bogies della Rutgers University scoprirono la streptomicina. Nel 1947 Burkholder a Yale, con una borsa di studio assegnatagli dalla Parke & Davis, scoprí il cloramfenicolo (cloromicetina). Nel 1948, alcuni scienziati della Lederle isolarono e descrissero la clorotetraciclina (aureomicina), e nel 1949 la Chaz Pfizer & Co. introdusse la ossitetraciclina (terramicina). La scoperta di questi antibiotici significò realmente una rivoluzione per la medicina, e l'industria farmaceutica ebbe uno sviluppo vertiginoso. Insieme a questi importanti farmaci, efficaci contro molte gravi malattie infettive, furono prodotti preparati farmaceutici per curare malattie meno gravi. Gli uomini del dopoguerra erano esauriti e abbisognavano di efficaci sonniferi per curare la loro insonnia notturna; avevano bisogno di tranquillanti per placare la tensione nervosa durante il giorno. L'arsenale farmacologico dei medici crebbe rapidamente ogni anno.

La straordinaria rapidità con cui avvenivano la scoperta e lo sviluppo dei farmaci impiegati nella diagnosi, nella prevenzione e nella cura delle malattie umane ha cambiato la medicina moderna e ha migliorato la salute pubblica. Questo ha influenzato l'intera struttura sociale. La "rivoluzione farmaceutica" è dovuta soprattutto alla nostra sempre piú ampia conoscenza della natura della malattia, sia per quanto riguarda le cause che le caratteristiche dei disturbi fisiologici, psicologici o biochimici che stanno alla base della malattia. Questa conoscenza ha permesso alla scienza farmaceutica di trattare le malattie a diversi livelli, dalla causa primaria al livello puramente sintomatico.

Un importante requisito per questo sviluppo è stata

la ricerca del modo in cui i farmaci esercitano un'azione reciproca con l'organismo vivente, cioè la scienza dell'azione farmacologica. Questa ricerca è stata orientata verso lo studio sia degli effetti desiderabili che di quelli indesiderabili. Dato che, per motivi tecnici ed etici, non è sempre possibile ricercare direttamente sull'uomo l'azione di un composto farmacologicamente attivo, l'uso di cavie è diventato sempre piú importante. I farmaci producono reazioni diverse in specie animali diverse, ed è diventato necessario ricercare le cause di queste variazioni. Inoltre, si è imposta la necessità di osservare l'influenza del farmaco su organi specifici e sui processi cellulari e sub-cellulari, cosí come sull'organismo nel suo complesso. Non dobbiamo dimenticare nemmeno l'importante conquista consistente nel risolvere le numerose difficoltà tecniche implicite in una produzione di farmaci su larga scala, per garantire la purezza e la qualità costante. Non c'è da meravigliarsi che l'industria abbia adottato e sviluppato le sottili e stravaganti tecniche di promozione e di distribuzione caratteristiche di altri settori industriali nella società di mercato del mondo occidentale.

Lo sviluppo della moderna scienza farmacologica non si è verificato unicamente all'interno del settore industriale privato. Contributi decisivi sono stati dati da istituzioni governative e accademiche di tutto il mondo. Fra gli antibiotici, il cloramfenicolo fu scoperto alla Yale University, la streptomicina e neomicina alla Rutgers University, la tirotricina al Rockefeller Institute, e la bacitracina al Columbia University Hospital. Fra gli altri farmaci, il vaccino antipolio Salk fu sviluppato all'Università di Pittsburgh, e l'anestetico locale xilocaina usato dai dentisti di tutto il mondo fu scoperto all'Università Reale di Stoccolma. La scoperta dell'utilità dell'acido para-aminosalicilico (PAS) per il trattamento della tubercolosi fu fatta da uno scienziato svedese, Jörgen Lehman, all'ospedale Sahlgrenska di Göteborg.

In molti casi, i programmi di ricerca nelle università che hanno portato allo sviluppo di importanti nuovi farmaci erano sostenuti da borse di studio messe a disposizione dall'industria farmaceutica, ma molte importanti scoperte sono state rese possibili grazie a fondi governativi. L'importanza dell'appoggio e della pianificazione go-

vernativi come alternativa competitiva è ampiamente dimostrata dallo sviluppo della produzione su larga scala della penicillina. Già nel 1941 l'US Office of Scientific Research and Development iniziò le ricerche sulla produzione industriale della penicillina. Diverse ditte farmaceutiche furono incluse in questo programma e ricevettero sussidi dallo stato, ma per parecchi anni si fecero pochi progressi. Infine un gruppo di scienziati riuscí a sviluppare un metodo soddisfacente per la produzione su vasta scala dell'antibiotico nel Northern Regional Laboratory del Dipartimento dell'agricoltura a Peoria, Illinois. Il laboratorio ottenne il brevetto per questo procedimento che fu messo gratuitamente a disposizione di tutti i produttori. In questo modo la penicillina fu immessa nel mercato per il bene di tutta l'umanità. La libera disponibilità del brevetto diede il via, sin dall'inizio, a una serrata competizione fra i vari produttori, ed evitò che il prezzo del prodotto salisse eccessivamente, come accade spesso quando certi farmaci vengono prodotti in una situazione di monopolio.

Considerata la complessità delle moderne ricerche farmaceutiche, non è piú possibile avanzare con impegno in questo campo senza la stretta collaborazione con scienziati medici e non medici. Di questo fatto si sono rese conto le piú importanti società farmaceutiche che ora occupano uno stuolo di chimici organici, biochimici, fisiologi, medici, biologi, ingegneri, e recentemente anche genetici. Il fantastico calo del prezzo della penicillina che si verificò dopo la guerra fu reso possibile principalmente dall'impiego di metodi normalmente in uso nel campo della radiobiologia. Trattando i funghi che producono l'antibiotico (*penicillium*) con i raggi X e con sostanze chimiche mutageniche, si ottennero gruppi di funghi con mutate caratteristiche ereditarie (mutazioni). Fra queste nuove varianti, si riuscirono a selezionare tipi mutati con una quantità maggiore di antibiotico. Per mezzo di un simile "allevamento di mutazioni" si isolarono tipi di antibiotico con una produttività che superava i tipi originali di 25-30 volte. Nel 1945 il prezzo della penicillina era di circa 20 dollari per 100 000 unità. Nel 1952 il prezzo era calato a meno di 2 cents per 100 000 unità.

Lo sviluppo della moderna biologia ha cancellato la netta linea di demarcazione fra la medicina e la biochi-

mica e la biologia molecolare. Negli Stati Uniti e in Gran Bretagna questo tipo di ricerche congiunte al di sopra delle diverse discipline è diventato sempre piú importante. Non c'è da stupirsi che durante l'ultimo decennio il premio Nobel per la medicina sia stato assegnato principalmente a biochimici e a biologi molecolari, il cui campo d'azione è fuori dalla medicina classica e che per esempio si occupano di problemi fondamentalmente biologici in organismi semplici come i virus e i batteri.

Questo rapido sviluppo di nuovi farmaci da una parte costituisce un notevole passo avanti nel trattamento razionale di molte malattie, ma dall'altra ha comportato anche una serie di problemi nuovi. Il dottor Louis Lasagna, membro del corpo medico insegnante della Johns Hopkins University School of Medicine di Baltimora, scrisse su "Science," una rivista diffusa in tutto il mondo, (il 5 dicembre 1969):

> Paradossalmente, le cure mediche, sotto certi aspetti, si sono deteriorate in seguito alla disponibilità di nuove medicine, nel senso che i pazienti vengono sottoposti a trattamenti esagerati e che si è creata una grande confusione per quanto riguarda la diagnosi della malattia in quanto ci si lascia tentare a trattare i sintomi senza averne stabilita la causa. La produzione, legale e illecita, di potenti farmaci psicotropi ha portato all'abuso di questi farmaci e alla tossicomania. I progressi fatti in campo farmacologico hanno generato la falsa speranza che la maggior parte dei nostri problemi patologici possa essere curata con le medicine, e che le ricerche applicate in campo farmacologico siano tutto ciò che è necessario fare per soddisfare questi bisogni, mentre in realtà affrontare con la massima efficacia i maggiori problemi di salute del pubblico non solo esige nuove informazioni fondamentali riguardanti malattie come l'arteriosclerosi, il cancro, l'artrite e la schizofrenia, ma anche misure preventive nonché — oppure — certi accorgimenti terapeutici... Le nuove ricerche sui farmaci hanno portato a violazioni nel campo delle ricerche cliniche, quando le angosce del pubblico sono state incoraggiate dalla rivelazione del comportamento non etico da parte dei ricercatori clinici sempre in cerca di nuovi farmaci.

Nel 1963, il dottor E. M. Schimmel analizzò sul "Journal of Chronic Diseases" i problemi dei principali disturbi e reazioni tossici in un ospedale di un'università negli Stati Uniti. Scoprí che circa un paziente su dieci soffriva di una specie di malattia causata dall'uso di farmaci. La ben nota rivista medica "Clinical Pharmacology and Therapeutics" pubblica una rubrica fissa chiamata

ironicamente "Malattie del Progresso Medico." Malgrado l'alta frequenza dei disturbi provocati da farmaci, i casi pubblicati, come è già stato sottolineato, costituiscono soltanto la parte visibile di un iceberg. Gran parte della vera portata dei danni rimane nascosta.

In una conferenza tenuta nell'ottobre 1963 a San Francisco, Lasagna citò un esempio preso dalla Johns Hopkin School of Medicine di un controllo di un centinaio di cartelle cliniche di pazienti, presi a caso, che il personale medico dell'ospedale aveva giudicato esenti da effetti dannosi derivati dall'uso di farmaci, controllo da quale risultò che il sette per cento dei pazienti poteva essere inequivocabilmente considerato vittima di reazioni da farmaci. Egli osservò:

> Devo inoltre dire tuttavia che la mia opinione è fortemente influenzata dalle numerose prove cliniche dalle quali risulta che è necessario un periodo variabile di tempo prima che la professione medica si renda pienamente conto dei guai che un farmaco può causare, e che questo lasso di tempo a volte può essere molto lungo.

Trascurando i principi fondamentali di sicurezza, sono stati provocati indubbiamente molti danni, gravi e per di piú inutili, con l'introduzione di preparati farmaceutici scarsamente sperimentati. Vi sono esempi orripilanti di gravi danni che si sarebbero potuti evitare, causati dalle medicine Peteosthor e Spirocid in Germania Occidentale. Il Peteosthor era un preparato contenente l'elemento torio X, un radio-isotopo radioattivo naturale, formato dalla disintegrazione del torio 232. Prima della prima guerra mondiale questo radio-isotopo veniva usato nella terapia clinica, ma fu presto abbandonato quando si scoprí che aveva un effetto deleterio sui tessuti che producono il sangue. Nel 1942 P. Troch reintrodusse il torio X per il trattamento della tubercolosi e di altre malattie. Il Peteosthor fu usato clinicamente per il trattamento di almeno 900 pazienti fino al 1952 circa.

Sin dai primissimi giorni della scoperta del radio e di altri isotopi radioattivi, vi è stata una insistente e ostinata fiducia nei loro benefici effetti, una tragica fiducia che si è trasformata in una gran quantità di danni provocati dalle radiazioni. Vi sono anche famosissimi casi di cancro provocato da radiazioni, scoperti fra lavoratori

addetti alla verniciatura di quadranti di orologi con vernici fosforescenti contenenti radio e mesotorio. Le sostanze radioattive venivano ingerite a causa dell'abitudine dei lavoratori di inumidire con la lingua le punte dei pennelli intrisi di vernice. Nei controlli sanitari di simili fabbriche produttrici di quadranti al radio fatti intorno al 1930, fu scoperta un'alta percentuale di tumori ossei, alterazioni ossee alla mandibola, e anormali composizioni del sangue. Questi effetti poterono facilmente essere dimostrati da esperimenti condotti su cavie sulla tossicità cronica. Nel 1933, Thomas e Bruner mostrarono vari tipi di alterazioni ossee compresa la decalcificazione e l'assottigliamento dell'osso compatto, la generale interferenza nella crescita dello scheletro, l'anemia e l'alta percentuale di tumori ossei nei topi a cui era stato dato radiocloruro. Simili constatazioni in base ad esperimenti su animali furono confermate in diversi altri laboratori.

Gli isotopi del radio cosí come quelli dello stronzio appartengono allo stesso gruppo principale della tavola periodica degli elementi (II A) come il calcio e di conseguenza hanno caratteristiche chimiche simili. Nell'organismo questi elementi si comportano sotto molti aspetti come il calcio e vengono incorporati e accumulati nello scheletro. Cosí, gli isotopi X del torio, analogamente ad altri isotopi del radio, sono elementi radioattivi "che cercano le ossa," suscettibili di essere incorporati nelle ossa e di produrre una forte irradiazione alpha locale di queste strutture.

Il primo caso di cancro nell'uomo come risultato dell'esposizione a radiazioni ionizzanti fu descritto da Frieben nel 1902, e sarebbe stata sufficiente una modesta conoscenza di base della chimica elementare e della radiologia medica per prevedere gli effetti postumi del trattamento Peteosthor eseguito in Germania occidentale. Tuttavia, Troch credeva di aver notato un effetto benefico di questo veleno radioattivo sulla tubercolosi, un effetto che da allora non è mai stato definitivamente comprovato dalla scienza medica. Quando nel 1955 fu fatto un controllo su cinquantatré pazienti, sottoposti durante l'infanzia a un trattamento con Peteosthor, in nove casi furono trovati tumori maligni alle ossa. Nel 1962, dopo dieci-quattordici anni dal trattamento, diciannove dei cinquantatré pazienti erano morti di cancro.

Il secondo esempio citato fu l'arsenico organico, lo Spirocid, una variante piú moderna del Salvarsan, venduto dalla Farbwerke Hoechst AG di Francoforte, e impiegato soprattutto per il trattamento della sifilide congenita. Negli Stati Uniti e in molti altri paesi il trattamento di questa malattia con farmaci contenenti arsenico è stato abolito a favore della penicillina che è meno tossica e piú efficace. Dal 1947 al 1951, settantanove bambini alla Clinica pediatrica universitaria di Amburgo furono trattati con Spirocid. Il risultato fu che dodici di essi svilupparono una grave encefalite con conseguente danneggiamento permanente del sistema nervoso. I sintomi di intossicazione furono molto simili a quelli descritti in precedenza a proposito del Salvarsan (encefalite da Salvarsan) e di altri composti di arsenico organico. I bambini colpiti mostravano paresi spastiche e atrofia muscolare e divennero mentalmente ritardati con segni di atrofia cerebrale. Anche la vista fu danneggiata in seguito ad atrofia del nervo ottico. Furono anche spesso riscontrati danni ai reni, agranulocitosi e altre sindromi tipiche da avvelenamento cronico di arsenico. Il composto evidentemente produceva anche effetti cumulativi quando veniva preso ripetutamente in dosi minori. In un esauriente articolo apparso nel 1955 in *Archive für Kinderheilkunde*, il dottor J. R. Bierich della Clinica pediatrica universitaria di Amburgo concludeva: "Poiché la terapia con la penicillina dà buoni risultati, non è consigliabile un uso ulteriore dello Spirocid." Otto anni dopo la pubblicazione di questo articolo, Hoechst non solo continuava a vendere lo Spirocid per il trattamento di malattie come la sifilide, la dissenteria amebica e la stomatite, ma raccomandava l'impiego di questo farmaco estremamente pericoloso come un "antiluetico facile da prendere," "due compresse al giorno come antiluetico..."

Indubbiamente, gli Stati Uniti sono stati la nazione piú avanzata per quanto riguarda il controllo e la legislazione della produzione di farmaci, e val quindi la pena di dire qualche cosa sugli sviluppi che si sono avuti negli USA in questo campo. Come è stato descritto molto bene in *The Real Voice* da Richard Harris, l'iniziale entusiasmo che portò alle inchieste del Senate Committee on Antitrust and Monopoly in the USA, sotto la presidenza del senatore Estes Keafauver, fu la scoperta dello strano sistema che sembrava regolare i prezzi dei farmaci. Alcuni preparati

farmaceutici prodotti negli Stati Uniti potevano essere ottenuti a prezzi molto piú bassi all'estero; la differenza di prezzo dello stesso farmaco poteva variare del cinquanta per cento, a seconda della società produttrice. Sul mercato libero sembravano diffusi i prezzi fissi. Quando le offerte venivano fatte in condizioni concorrenziali a grossi acquirenti come l'esercito americano, poteva accadere che i prezzi venissero abbassati fino a raggiungere una frazione del prezzo di mercato corrente. I profitti dell'industria farmaceutica erano molto piú alti di altri tipi di industria chimica. Sembrava che venisse spesa una quantità sproporzionata di denaro per la promozione delle vendite. Molti di questi fatti curiosi furono rivelati dall'inchiesta del Senato. Fu scoperto, per esempio, che la Schering comperava dalla ditta francese Roussel un corticosteroide impiegato per i disturbi della menopausa al prezzo di 3,50 dollari e lo rivendeva a circa 116 dollari, con un profitto del settemila per cento. Non possiamo generalizzare un simile esempio, ma nel suo complesso l'industria farmaceutica ha profitti sufficientemente alti da spendere circa il venticinque per cento della differenza tra reddito lordo e costi di produzione in pubblicità e spese di promozione, e le resta ancora un tasso di profitto doppio di quello dell'industria americana in generale. La risposta data dai rappresentanti delle compagnie farmaceutiche fu in sostanza quella data da Francis G. Brown, presidente della Schering Corporation, al Subcommittee on Antitrust and Monopoly. "Per ogni buon composto che si scopre, vi sono molti insuccessi." "Certi insuccessi sopraggiungono dopo anni di sforzi e centinaia di migliaia di dollari di spese." Il dottor A. Ball Console, ex direttore medico della Squibb, obiettò: "Questo è vero, poiché questo è l'aspetto caratteristico della ricerca. Il problema è che si vendono tanti insuccessi..." "Ma vorrei far notare," disse il dottor Console al senatore Keafauver, "che chiaramente molti di questi prodotti, quando sono ancora sulla carta, non promettono di essere di alcuna utilità. Promettono vendite."

Sfortunatamente, l'industria spesso non è stata in grado di fugare i dubbi sulle proporzioni di capitali spesi rispettivamente per la ricerca e per la pubblicità. Non è chiaro inoltre quali tipi di spese sono inclusi nelle spese di ricerca.

Fu inviato un questionario a cinque grosse industrie farmaceutiche in Svezia per raccogliere informazioni sui costi notoriamente alti di promozione delle vendite e per chiedere a queste aziende quale percentuale dei loro costi di produzione era rappresentata dalla pubblicità. Si ricevettero le seguenti risposte:

1. 1,6% del fatturato.
2. 1,5%.
3. Poiché i nostri costi di produzione sono segreti, difficilmente si può rispondere a questa domanda. Ulteriori costi sia di pubblicità che di produzione possono essere calcolati in base a princípi cosí diversi che una percentuale difficilmente direbbe qualche cosa senza spiegazioni dettagliate.
4. 25% nella fase iniziale.
5. Poiché l'azienda è entrata in una fase di rapida espansione, una percentuale non fornirebbe un'idea esatta.

L'indagine su questi dati, eseguita dal comitato ufficiale d'inchiesta sui farmaci, dà un quadro completamente distorto dei costi totali di pubblicità, poiché le spese di stampa dei listini e gli stipendi dei propagandisti non venivano considerati come spese per la promozione delle vendite, cosa che appare ben poco giustificata. Questa ultima spesa è almeno altrettanto alta quanto quella di tutti gli altri tipi di promozione delle vendite di farmaceutici in Svezia.

Il dottor Austin Smith, presidente della US Pharmaceutical Manufacturers' Association, dichiarò nel febbraio 1960 davanti al Sottocomitato del Senato: "Secondo il Dipartimento delle statistiche del lavoro il prezzo all'ingrosso dei farmaci è aumentato solo del 3 per cento fra il 1948 e il 1958, mentre l'indice dei prezzi all'ingrosso di tutti gli altri prodotti industriali è salito nello stesso periodo del 22 per cento." A questo Keafauver obiettò che se un fabbricante di prodotti farmaceutici poteva reggere commercialmente in simili condizioni, i suoi prezzi dovevano essere stati cosí alti all'origine da non aver piú bisogno di essere alzati. Analogamente, in un'inchiesta sul rialzo dei prezzi di diciotto farmaci in Svezia fra il 1957 e il 1965, otto farmaci non avevano affatto cambiato prezzo, mentre sette erano saliti e tre erano diminuiti. Prendendo il 1957 come base, gli indici dei prezzi nel 1965 variavano fra 97 e 102.

Durante questo periodo, l'indice del prezzo al dettaglio aumentò nel complesso di circa il 30 per cento.

Certamente, le spese di ricerca in molte grandi aziende farmaceutiche sono forti. Non solo vengono spese grosse somme di denaro a questo scopo nelle singole aziende, ma vengono spesso dati generosi sussidi per approfondite ricerche presso università e ospedali. La fondazione CIBA inoltre promuove simposi internazionali il cui alto livello scientifico è riconosciuto in tutto il mondo. Le cifre assolute spese in ricerche non sono tuttavia molto significative rispetto alle altre spese di simili aziende.

La strana situazione di mercato esistente in questo settore fu documentata molto bene nel corso dell'inchiesta promossa dal Senato. Il problema fondamentale è che il paziente, il consumatore, non esercita alcuna influenza sulla scelta dei farmaci. "Colui che prescrive non compera, e colui che compera non prescrive," osservò Keafauver. Negli Stati Uniti è il paziente che deve sobbarcarsi la maggior parte del costo di quasi tutti i farmaci. In Svezia, la maggior parte del costo dei farmaci è pagata dall'assistenza sociale. Questo naturalmente rende i medici svedesi ancor meno interessati ai prezzi dei farmaci. Durante il periodo 1967-1969, le vendite di farmaci prescritti, come risulta dal valore dell'ammontare totale dei farmaci venduti dalle farmacie svedesi, aumentarono di quasi il 50 per cento. È lecito supporre che questo forte incremento nel consumo di farmaci non era dovuto a un maggiore bisogno di farmaci in seguito a un corrispondente deterioramento della salute in generale del popolo svedese in questi tre anni.

Sono ben note le grandi difficoltà che devono fronteggiare le aziende farmaceutiche piú piccole che cercano di penetrare nel mercato sia negli Stati Uniti che in Svezia. Blackman, uno dei testimoni portati davanti al Sottocomitato del Senato, rappresentava una piccola azienda di nome Premo. La Premo aveva cercato, con scarso successo, di introdurre la penicillina al prezzo di 3,75 dollari per cento compresse. La Squibb, nello stesso periodo, stava vendendo lo stesso preparato con la massima disinvoltura a 14,85 dollari per cento compresse. Blackman disse al Sottocomitato del Senato:

L'unica reale concorrenza che abbiamo nel nostro campo è la tremenda competizione per attirare l'attenzione del medico — quante pagine di pubblicità possiamo pubblicare, quanti campio-

ni possiamo distribuire, quanti rappresentanti possiamo mettere in campo. Questi fattori, e soltanto questi, determinano l'accettazione definitiva del prodotto.

Il quadro generale di poche grandi aziende che dominano il mercato vale anche per molti paesi europei. In Svezia, su circa quaranta produttori di farmaceutici, cinque aziende (Astra, Pharmacia, Kabi, Bofors, ACO) coprirono nel 1956 l'80 per cento circa di tutti i farmaci venduti. Questa situazione è certamente la ragione principale dell'accanita opposizione dell'industria farmaceutica alla vendita di farmaci con la cosiddetta denominazione generica anziché con la denominazione commerciale. (La denominazione generica è un nome generico che indica l'elemento costitutivo attivo del farmaco, che rimane invariato, indipendentemente dal produttore.) Il principale scopo delle massicce campagne pubblicitarie promosse dalle grandi imprese è di imprimere indelebilmente il nome commerciale di ciascun prodotto specifico nelle teste dei medici.

Una ragione che spiega le difficoltà nell'introdurre nomi generici è che probabilmente molti medici temono di ricevere farmaci di qualità inferiore. Quando deve scegliere fra preparati equivalenti di ditte diverse, il medico tende a scegliere un preparato prodotto da una azienda grande e molto nota anche se esso è piú caro. Il nome dell'azienda rappresenta una specie di garanzia della qualità del prodotto. Vi sono naturalmente ragioni storiche alla base di questo atteggiamento.

La valutazione della qualità e della purezza dei preparati farmaceutici ha una lunga storia. Intorno al IV secolo a. C. Teofrasto, nella sua opera *Delle cause delle piante*, esprimeva le sue preoccupazioni sull'adulterazione delle medicine. Nella sua *Materia Medica* il medico greco del I secolo Dioscuride citò quaranta esempi di frode fra circa 1000 tipi di farmaci. Quando nel 1498 fu pubblicato in Italia il *Nuovo Receptario* (il suo titolo per esteso è *Nuovo Formulario Compilato dal Rinomatissimo Collegio degli Illustrissimi Dottori dell'Arte e della Medicina della Magnifica Città di Firenze*) il suo scopo era di codificare i concetti di qualità e di stabilire caratteri di uniformità per aiutare i farmacisti. Esso si basa interamente sulla terapia farmacologica classica greca e araba.

Nel XVIII secolo, Van den Sande, il mastro farmacista

di Bruxelles, auspicò una specie di controllo governativo con qualifiche obbligatorie ed esami per diventare farmacisti, ispezioni regolari compiute da funzionari competenti, lista dei prezzi, pesi e misure uniformi, e controllo dell'istruzione farmaceutica.

Tuttavia, solo con lo sviluppo della chimica analitica e degli esperimenti biologici, di pari passo con le crescenti possibilità di analizzare la composizione dei farmaci, fu possibile praticare un metodo piú obiettivo di sperimentazione clinica dei farmaci. I risultati degli esperimenti clinici cominciarono ad essere analizzati con l'aiuto delle statistiche. Passò parecchio tempo, tuttavia, prima che con apposite leggi si stabilisse un certo controllo sul settore. Il Pure Food and Drugs Act fu ratificato finalmente negli Stati Uniti solo nel 1906, come risultato della zelante attività di certi giornalisti. Le antiche formule di callitrico, pepe e assafetida cominciarono a scomparire. L'industria profetizzò un triste futuro per i fabbricanti di farmaci come risultato di questa legislazione.

Nel 1906 la legge proibí le etichette false o ambigue sui prodotti farmaceutici, ma in seguito a una sentenza della Corte Suprema nel 1911, queste disposizioni dovevano riferirsi solo all'identità del prodotto e non alle sue proprietà curative. L'Emendamento Shirley, approvato nel 1912, non migliorò di molto le cose. La legge del 1906 venne parafrasata per dire in sostanza che le asserzioni terapeutiche false *e* fraudolente erano proibite. Poiché era quasi impossibile dimostrare che tali asserzioni erano false *e* fraudolente nello stesso tempo (la frode implica l'intenzione di ingannare), nella maggior parte dei casi la legislazione era in pratica inefficace.

Nel 1937, la Samuel E. Massengill Co. di Bristol, Tennessee, mise in vendita un "elisir di sulfanilamide," il cui solvente era glicole dietilenico. Non venne fatta alcuna sperimentazione clinica con questo "elisir" prima che fosse messo in vendita, e come risultato morirono almeno novantatré persone, compreso il chimico che aveva elaborato il prodotto. (Il chimico in realtà si suicidò.) Secondo il commissario George P. Larrick della FDA, un semplice esperimento su animali avrebbe rivelato le proprietà tossiche di questo "elisir." Poiché il farmaco era stato chiamato "elisir," il che significava implicitamente che il preparato

conteneva alcool, la FDA poté sequestrare il prodotto perché era erroneamente etichettato. Questo fatto provocò una nuova legislazione negli Stati Uniti: il Federal Food, Drug and Cosmetic Act del 1938. Una delle misure importanti sancite dalla legge fu che il fabbricante di qualsiasi nuovo farmaco doveva fornire alla FDA la prova che non era pericoloso. Ai produttori tuttavia non si chiedeva di presentare la prova che il prodotto era efficace e questo portò alla vendita di una quantità di composti inutili dal punto di vista medico. In una situazione simile il nome della ditta era naturalmente molto importante per il medico prescrivente. Ditte come Eli Lilly, Merck, Squibb, CIBA e Hoffmann La Roche avevano fama di fabbricare prodotti di qualità molto elevata, e indubbiamente tali ditte hanno dato un importante contributo al progresso della moderna farmacologia.

Vi sono molti esempi di errori nella fabbricazione compiuti sia da piccole che da grandi aziende. Un estratto tiroideo messo in vendita dalla Astra Co. svedese, chiamato Thyreototal, fu ritirato quando si scoprí che il preparato era contaminato da batteri *salmonella*. Secondo il professor Lasagna, nel suo articolo apparso nel 1969 in "Science," si scoprí che una grande e famosa ditta negli Stati Uniti aveva usato un rivestimento enterico che produceva un irregolare assorbimento dei farmaci; un'altra grande ditta mise in vendita una tetraciclina che, se non veniva impiegata subito, si decomponeva in un prodotto tossico; e le cause di un'epidemia di pubertà precoce furono rintracciate nella contaminazione di isoniazide con estrogeno in una macchina per la produzione delle pillole non pulita bene nel laboratorio di un piccolo fabbricante.

Nel 1968 nove varietà di cloramfenicolo furono ritirate dal mercato quando dopo essere state provate da volontari sani si scoprí che erano inferiori e meno prevedibili nei loro effetti del prodotto originale venduto dalla Parke, Davis & Co.

In molti paesi i chimici farmaceutici hanno sviluppato certe norme di laboratorio per il controllo della qualità, raccolte in compendi ufficiali come per esempio la United States Pharmacopoeia (USP), il National Formulary (NF), la British Pharmacopoeia (BP), ecc. Secondo A. E. Slessor della Smith, Kline and French Laboratories, l'errore principale non sta nella inadeguatezza di queste norme, ma nel

mancato rispetto dei criteri dell'USP e del NF. Non vi è alcun motivo di supporre che il commercio farmaceutico basato su nomi generici metterebbe a repentaglio la sicurezza dei pazienti a condizione che i farmaci siano conformi alle norme stabilite nell'USP e nel NF. Sembra anche irragionevole la supposizione che la prima versione del farmaco lanciata sul mercato sia la migliore. A questo proposito, la Military Medical Supply Agency, la piú grande acquirente di prodotti farmaceutici negli USA, e molti grandi ospedali hanno per lungo tempo acquistato i farmaci in base al nome generico. Una situazione simile esiste anche in Svezia. È ovviamente nell'interesse pubblico che venga introdotto questo sistema, parallelamente all'offerta competitiva, per assicurare notevoli risparmi ai servizi di assistenza sociale, agli ospedali e ai singoli consumatori.

Quando il senatore Keafauver presentò la sua versione originale del progetto di legge per un maggiore controllo dei farmaci, il 12 aprile 1961 (progetto designato S 1552), incluse i seguenti principali provvedimenti:

1. La FDA dovrebbe avere il controllo sulla produzione, distribuzione e reclamizzazione dei farmaci soggetti a prescrizione, compreso un controllo della qualità e una ispezione periodica delle fabbriche.
2. Il Segretario della sanità, istruzione e benessere dovrebbe avere l'autorità di decidere sull'uso dei nomi generici sulla base della semplicità e dell'utilità. Il nome generico e il nome commerciale dovrebbero essere inclusi entrambi in tutto il materiale di promozione delle vendite cosí come sulle etichette.
3. Gli avvisi pubblicitari non dovrebbero omettere di segnalare gli effetti collaterali, e dovrebbero comprendere indicazioni sull'efficacia del prodotto.
4. Il Segretario della sanità, istruzione e benessere avrebbe dovuto pubblicare ogni anno un elenco di farmaci potenzialmente dannosi.
5. L'inserto illustrativo nella confezione dovrebbe essere inviato direttamente ai medici e non ai farmacisti.
6. Nessun antibiotico dovrebbe essere messo in vendita se non dopo un adeguato controllo della qualità, della purezza e della potenza effettuato dalla FDA.
7. Il limite di tempo di sessanta giorni stabilito precedentemente nella legge del 1938, dopo di che un nuovo farmaco veniva automaticamente registrato dalla FDA, a meno che quest'ultima non trovasse motivo di rifiutare l'approvazione, dovrebbe essere abolito.
8. Il fabbricante dovrebbe provare che i prodotti farmaceutici che egli vende non sono soltanto non pericolosi ma sono anche efficaci.

Nella sezione brevetti del progetto, Keafauver propose che nessun farmaco modificato o combinato avrebbe dovuto essere brevettato se esso non dimostrava di rappresentare un "significativo miglioramento" in confronto ai farmaci precedenti.

Il concetto ispiratore di questo provvedimento è molto bene illustrato dalla testimonianza dell'ex direttore medico della E. R. Squibb and Sons, dottor Console, davanti al Sottocomitato di Keafauver il 1° novembre 1961:

Per dirla in parole molto semplici, uno dei problemi a cui si riferisce il progetto di legge è questo:

Una azienda sviluppa un nuovo farmaco per il quale essa riceve un brevetto e che si rivela altamente remunerativo. Immediatamente, i suoi concorrenti mettono al lavoro il personale di ricerca per arrivare alla loro versione del farmaco.

Questo può eventualmente portare a un miglioramento, ma ad ogni modo si raggiunge presto un punto in cui le successive modifiche non rappresentano alcun miglioramento ulteriore all'utilità del prodotto. Tuttavia, parte del limitato contingente di abili ricercatori di cui dispone l'industria continua ad occuparsi dello sviluppo di ulteriori varianti minori invece di seguire piú interessanti indirizzi di ricerca.

Un facsimile di medicina che elude il brevetto può essere l'obiettivo originale di certe ditte farmaceutiche quando inizia la manipolazione molecolare. Ma in molti casi questo non accade. La ricerca può, e molto spesso questo accade, partire come un genuino tentativo di creare un farmaco importante. Poiché la manipolazione molecolare non può essere razionalizzata, la fortuna gioca un ruolo importante nel successo... Se uno è sfortunato, e questo accade normalmente in questa fase empirica, anche il miglior composto creato può essere addirittura non migliore o persino inferiore al composto affine.

Nella maggior parte degli altri settori di ricerca, questo è considerato un insuccesso, poiché lo scopo della ricerca non è quello di confermare ciò che è ovvio. Quando la motivazione del ricercatore non è influenzata dall'obiettivo di ottenere facilmente un brevetto, quando la pubblicità e la promozione non possono essere usate per mascherare le deficienze di una ricerca povera o inadeguata, il ricercatore è spinto a continuare a sforzarsi di raggiungere un successo nella ricerca. Egli può continuare la ricerca o può abbandonarla, o dedicare i suoi sforzi a un obiettivo piú fruttuoso.

Nella ricerca farmacologica cosí come è praticata dall'industria, il successo commerciale è l'obiettivo primario. Se il successo della ricerca e il successo commerciale sono identici, non sorgono problemi. Sfortunatamente, in questa industria l'insuccesso della ricerca può essere trasformato in un successo commerciale.

Poiché continuare la ricerca per scoprire un farmaco valido o abbandonare la ricerca costa dollari, queste decisioni non riescono facili all'uomo d'affari. Il successo commerciale può essere

raggiunto in altri modi che sono piú rapidi, piú facili e meno rischiosi. Si seleziona uno dei composti e si cerca di convertire la parte restante del lavoro di ricerca investita in esso in un successo commerciale. La decisione può fondarsi sul semplice fatto che il composto chimico è brevettabile come composto o che la magia medica può renderlo brevettabile come farmaco.

Ma il processo non si ferma qui. In questa fase esso è ancora un composto, non un farmaco, e richiede ancora un ulteriore sforzo di ricerca per trasformarlo in un farmaco non pericoloso. Fra i passi ancora da compiere vi possono essere, a seconda della sua fidatezza, una dettagliata farmacologia animale, studi sulla tossicità cronica, studi sulla farmacologia umana e una valutazione clinica su pazienti selezionati. Questo può richiedere uno o due anni, o anche piú, e molte ore lavorative di esperti di varie discipline. La maggior parte, se non tutta, di questa ricerca è sprecata cosí come lo è il tempo degli scienziati che potrebbe essere meglio impiegato nel produrre qualche cosa di utile.

Durante tutte le fasi di questo lavoro mal diretto si esercitano pressioni per far apparire il composto migliore di quanto sia in realtà. Questo non si concilia con l'integrità della ricerca. La distorsione raggiunge il suo culmine nella fase della valutazione clinica. Qui i criteri sono meno rigidi che nelle fasi precedenti, e vi è ampia possibilità di eseguire ricerche poco approfondite...

Poiché questi composti sono scadenti, è piú sicuro sottoporli a studi superficiali piuttosto che a un esame critico. Le asserzioni invece delle prove scientifiche sono l'obiettivo principale. E cosí, ricerche mediocri sono seguite da ricerche ancora piú mediocri. In un recente discorso, il Commissario della FDA Larrick sottolineò la crescente consapevolezza della esistenza di "ricerche artificiose — gli studi effettuati — per avvalorare una asserzione invece di cercare la verità."

Questo conduce ai cosiddetti studi promozionali, e alla fusione di attestati e ricerche nella pubblicità e nella promozione.

Nell'industria farmaceutica la promozione viene impiegata come una logica estensione della ricerca. Mediocri ricerche generano non solo ricerche ancora piú mediocri ma anche una pubblicità e una promozione eccessive. Il fatto che esse costino diverse volte piú della ricerca è un indice della loro importanza in questo ingranaggio.

Keafauver raccomandava un sistema simile a quello già in uso in Gran Bretagna, Canada, Australia e India, chiamato concessione di licenza di fabbricazione coercitiva, in base alla quale l'ufficio di controllo governativo può costringere un industriale a cedere i diritti di produzione ad altre ditte in cambio di una royalty, se i prezzi sono considerati troppo alti.

La sezione brevetti fu accanitamente combattuta dalla Pharmaceutical Manufacturers' Association e dal suo presidente, Eugene N. Beesley, presidente della Lilly. Egli era

tuttavia favorevolmente disposto per quanto riguarda altre sezioni del progetto. I princípi enunciati nel progetto riguardanti la sicurezza e l'efficacia erano già stati rispettati da qualche tempo da molte delle piú serie case farmaceutiche. Sembrerebbe ovvio che la sicurezza e l'efficacia dei farmaci siano nell'interesse di ogni medico praticante, ma per motivi estremamente oscuri i rappresentanti della American Medical Association non accettarono nessuna delle nuove proposte contenute nel progetto.

Keafauver conservò il suo ottimismo. Nel 1962 il presidente Kennedy affermò nel suo messaggio alla nazione: "Per proteggere i nostri consumatori dagli individui negligenti e senza scrupoli io mi batterò per migliorare le leggi riguardanti i prodotti alimentari e farmaceutici." Dopo aver apportato alcune piccole modifiche, Keafauver sottopose nuovamente il suo progetto il 4 marzo 1962. La parte riguardante i brevetti risultò troppo controversa e il Comitato giuridico del Senato decise di sottoporre l'S 1552 al Sottocomitato sui brevetti e i marchi di fabbrica. Questo sottocomitato rimandò il progetto senza le parti essenziali del paragrafo sui brevetti. Per di piú il 23 aprile l'amministrazione Kennedy presentò un proprio progetto, il progetto Harris, che in generale era molto piú blando dell'originale S 1552. Le oscure manovre e gli stupefacenti intrighi che seguirono sono stati descritti ampiamente da Harris in *The Real Voice*. L'industria, rappresentata soprattutto dai senatori Dirksen dell'Illinois e Hruska del Nebraska, fece ogni sforzo per annacquare ciascuna parte del progetto Keafauver originale. Non vi era nessuna prospettiva di migliorare la legge del 1938.

Il 15 luglio, Morton Minz divulgò la storia della lotta della FDA contro il talidomide con il titolo "Eroica funzionaria della FDA tiene lontano dal mercato un pericoloso farmaco" e il giorno dopo Keafauver forní alla stampa il materiale raccolto sul talidomide. Keafauver fece notare che il suo progetto, che ora era stato insabbiato, contemplava misure di sicurezza per proteggere il popolo americano proprio da simili disastri. La stampa cominciò a reagire e poco tempo dopo una nuova storia occupò i titoli dei giornali su una certa signora Finkbine che aveva preso il talidomide, comperato in Inghilterra, durante i primi mesi di gravidanza, e aveva annunciato la sua intenzione di cercare di ottenere il permesso di abortire legalmente,

cosa che alla fine riuscí a ottenere in Svezia. Il feto era deformato. La United Press International rilasciò in seguito la notizia che parte del talidomide inviato dalla Merrell Company a piú di 1 200 medici come campioni non era stata ricuperata. Quando la Associated Press rivelò che le prove cliniche dei nuovi farmaci potevano assere eseguite quasi senza controllo governativo delle condizioni in cui venivano eseguite, o della qualifica professionale dei medici interessati, o addirittura senza che nemmeno il paziente ne fosse a conoscenza, cominciò a farsi sentire la pressione dell'opinione pubblica perché si procedesse a una nuova legislazione in materia.

Quando il senatore Hubert H. Humphrey iniziò le sue sedute con il suo Subcomitato sulla riorganizzazione e sulla organizzazione internazionale, per studiare "il coordinamento fra gli enti preposti alla informazione sulle ricerche farmacologiche," la stampa era già sul sentiero di guerra. Keafauver era riuscito a collegare il talidomide con il progetto. Il 20 agosto, il Comitato giuridico approvò la quarta versione dell'S 1552.

Quando il Senato il 23 agosto prese in esame l'S 1552, Keafauver e Humphrey proposero un ulteriore emendamento in base al quale tutti i farmaci soggetti a prescrizione fossero sperimentati su cavie animali prima di essere usati clinicamente. Questo fu accettato all'unanimità. Fu respinto l'emendamento secondo il quale un medico avrebbe dovuto ottenere il permesso del paziente prima di usare farmaci ancora in fase sperimentale. Dopo alcune modifiche minori l'S 1552 fu approvato dal Senato. Al Congresso tuttavia, l'iter subí una battuta d'arresto e scoppiò di nuovo una dura lotta su parecchie questioni riguardanti il controllo sollevate da Keafauver. Sebbene gli emendamenti definitivi, chiamati Keafauver-Harris, al Federal Food, Drug and Cosmetics Act del 1938, firmati dal presidente Kennedy il 10 ottobre 1962, fossero privi della parte riguardante i brevetti, cosí come della disposizione che le indicazioni contenute nelle confezioni venissero inviate ai medici era compresa la maggior parte delle misure relative alla sicurezza e all'efficacia: la richiesta di adeguati controlli della fabbricazione; la presentazione obbligatoria delle prove della efficacia dei nuovi farmaci; la disposizione richiedente ai fabbricanti di tenere una adeguata registrazione dello sviluppo dei nuovi farmaci (rap-

porti di esperimenti compiuti su animali, ecc.); una nuova procedura per l'autorizzazione alla vendita dei farmaci; certificazione di tutti gli antibiotici; diritto federale di standardizzare i nomi; inclusione di nomi generici in tutti i tipi di etichettazione e di pubblicità; inclusione sugli avvisi pubblicitari dei farmaci soggetti a prescrizione di informazioni sugli effetti collaterali, sulle controindicazioni e sull'efficacia; autorizzazione per i funzionari della FDA ad ispezionare laboratori e fabbriche.

Provvedimenti analoghi sono stati presi in molti altri paesi in Occidente, sebbene le modifiche in sede legislativa non abbiano portato a una industria farmaceutica cosí efficacemente controllata come nel caso degli Stati Uniti.

Dopo che il progetto di legge sui farmaci di Keafauver era stato approvato all'unanimità dal Senato americano il 23 agosto 1962, il senatore Paul H. Douglas dell'Illinois si alzò e disse:

Signor presidente, il voto con cui è passato ora il progetto di legge di Keafauver sui farmaci — settantotto voti contro zero — è un indice significativo di come il tempo e la storia convalidino le opinioni di alcune persone impopolari e come ciò che può sembrare un'opinione della maggioranza in un determinato momento si dimostra successivamente fuori luogo.

Il senatore del Tennessee Keafauver ha sostenuto una lunga e solitaria lotta per una legge adeguata. Egli è stato attaccato dalla potente industria farmaceutica, e sulla stampa è stato deriso come un esponente della disprezzata banda di liberali. Egli ha ricevuto una scarsa collaborazione da alcuni suoi colleghi, anche se ritengo che il senatore del Michigan (Hart), il senatore del Connecticut (Dood), il senatore del Colorado (Carroll) e il senatore del Missouri (Long) saranno orgogliosi per tutta la vita dell'aiuto che essi hanno prestato al senatore del Tennessee, nel momento in cui, con le spalle al muro, egli ingaggiò la sua battaglia apparentemente senza speranza contro questi colossali interessi.

Ma ora, signor presidente, in seguito alle numerose e terribili tragedie che si sono verificate nei paesi europei in seguito all'uso del talidomide e ai casi che si sono verificati in questo paese, è stato dimostrato che il senatore del Tennessee aveva sempre avuto ragione, e che gli schernitori e gli accaniti oppositori avevano torto.

Ora, col suo voto unanime, il Senato ha suggellato con la sua ratifica ciò per cui il senatore del Tennessee e i suoi colleghi hanno a lungo combattuto. Uomini che lo avevano apertamente e segretamente combattuto ora si stringono intorno al suo carro e sostengono di averlo sempre appoggiato.

Come umile cittadino americano, desidero elogiare il senatore del Tennessee e tutti quelli che lo hanno aiutato, per aver lottato

per tutti questi mesi e anni per questa grande riforma. Il popolo americano gli sarà eternamente grato.

Signor presidente, possiamo imparare qualche cosa da questa lezione o il genere umano può imparare qualche cosa solo dai disastri e dalle tragedie?

In questo libro presenteremo la storia del talidomide, il malaugurato farmaco la cui eco ha provocato effetti di cosí vasta portata nell'intero settore farmacologico. Fortunatamente esso non è indicativo dell'industria farmaceutica nel suo complesso, ma esso ha rivelato molte deficienze sia nella elaborazione che nel controllo dei farmaci.

Lo scenario del disastro è la Repubblica Federale Tedesca. Per tradizione, la Germania aveva prima della guerra una buona base su cui costruire grazie alla sua esperienza chimica, farmacologica e tecnica. Quando le sue industrie distrutte furono ricostruite, i prodotti farmacologici trovarono un buon mercato, con poche restrizioni imposte dalle autorità preposte al controllo. Durante gli anni frenetici del "miracolo economico" della Germania occidentale, l'avventata nuova generazione della Repubblica Federale Tedesca, con la sua presuntuosa fede nel diritto divino del successo commerciale, garantí uno sviluppo dinamico in questo settore.

In un articolo del dottor G. Schreiber di Monaco, pubblicato il 25 novembre 1965 sulla "Pharmazeutische Zeitung," si afferma che vi sono piú di duemila fabbricanti di prodotti farmaceutici in Germania occidentale. Il numero dei prodotti farmaceutici registrati supera i sessantamila. Questa cifra è in contrasto con quelle di paesi come gli Stati Uniti e la Svezia dove, circa nello stesso periodo, furono registrati presso gli enti competenti rispettivamente seimila e tremila farmaci, ed erano disponibili sul mercato. Dei duemila fabbricanti tedeschi, affermò il dottor Schreiber, nemmeno il due per cento disponeva di soddisfacenti reparti farmacologici e sperimentali moderni. Piú del 98 per cento delle ditte farmaceutiche della Germania occidentale investe meno del 10-15 per cento del proprio reddito nelle ricerche scientifiche.

La ragione di questo stato di cose può certamente essere rintracciata nella mancanza di un adeguato controllo dei prodotti farmaceutici esercitato dalle autorità. La registrazione di un nuovo farmaco era una pura formalità. La legge sui farmaci del novembre 1958 dice: "La legge

non esige che i farmaci specializzati sottoposti alla registrazione vengano sperimentati per accertare la loro efficacia terapeutica." Fino al 1961 non esisteva alcuna disposizione riguardante la sperimentazione dei farmaci. La legge del 1961 sembra destinata a proteggere piú l'industria farmaceutica che la salute dei consumatori. Alla terza discussione di questa legge al Parlamento della Repubblica Federale, il procuratore, dottor Stefan Dittrich, sottolineò:

In particolare, è diventato di importanza vitale per l'industria farmaceutica, tenuto conto delle sue esportazioni, essere in grado di fare affidamento sulle norme legali nazionali (tedesche) per non trovarsi in una posizione di svantaggio rispetto ad altri paesi produttori di farmaci.

La Germania occidentale fu il paese piú gravemente colpito dal disastro del talidomide, ma non ha tratto le debite conseguenze da questa esperienza. Ogni riga dipinta sulla eccellente Autobahn è rigorosamente controllata da una serie di regolamentazioni, ma non vi è alcuna disposizione che garantisca la sicura ed efficace protezione dei milioni di consumatori tedeschi di farmaci. I test pre-clinici su animali sono raccomandati solo indirettamente e sebbene dovrebbero essere presentati i rapporti dei test eseguiti con nuovi farmaci, la legge del 1961 si fida principalmente della dichiarazione scritta del fabbricante che il farmaco in questione è stato accuratamente sperimentato alla luce dell'attuale livello della conoscenza scientifica. L'Associazione tedesca farmacologica pubblicò nel 1963, affiancandole alla legge del 1961, alcune "Norme per la registrazione di nuovi farmaci" che però nessuno è obbligato a rispettare. Prima del processo del talidomide ad Alsdorf il professore di medicina interna Hans von Kress dichiarò che "la sperimentazione clinica dei farmaci è il lato debole della medicina nel nostro paese." "In molti altri paesi civili," egli continuò, "esistono regolamentazioni in proposito da molto tempo. Solo da noi non è stato possibile arrivare a questo."

Non si conoscono cifre attendibili del numero totale dei bambini menomati. Nella Repubblica Federale Tedesca, secondo il professor Lenz, si sono verificati fra i 5 400 e i 6 700 casi di focomelia. In Gran Bretagna sono stati registrati dal Ministero della sanità circa 400 casi. In Svezia

vi sono circa 100 casi. In Giappone sono stati segnalati circa 700 casi di focomelia, ma questa cifra non è attendibile per due motivi: questa cifra comprende anche i casi di malformazioni non dovute al talidomide e i rapporti sono incompleti. Tenuto conto dell'ampia distribuzione di questi farmaci in Giappone, la cifra reale dovrebbe superare i 1 000 casi.

A causa degli insufficienti metodi di segnalazione e della vendita incontrollata del talidomide sotto i nomi piú diversi, il numero reale dei casi è certamente molto piú alto di quello riferito da paesi come l'Italia, il Brasile, il Portogallo, la Spagna e alcuni paesi asiatici. Secondo Lenz, il numero totale dei casi verificatisi in tutto il mondo è fra gli 8 000 e i 10 000, che rivela la reale portata della catastrofe.

Dato che il tasso di mortalità dei bambini vittime del talidomide si aggira intorno al 40 per cento, il numero originale è stato considerevolmente ridotto. Le possibilità di sopravvivere dei casi gravi ancora in vita sono molto ridotte, a causa dell'estrema sensibilità alla alta temperatura, dovuta alla mancanza delle estremità che svolgono un ruolo importante nella regolazione della temperatura del corpo.

Naturalmente l'inserimento di questi bambini nella società costituisce un grave problema sociale, e pochi riescono a rendersi conto dell'handicap economico e soprattutto psicologico di questi poveri bambini e della sofferenza dei loro genitori.

1

LA CHEMIE GRÜNENTHAL E LO SVILUPPO DEL TALIDOMIDE

Sebbene si trovi in rapida espansione, la Chemie Grünenthal non fa parte del gruppo bene consolidato delle società farmaceutiche della Germania occidentale. La sua storia è relativamente recente. Nel 1946 una grande società con 1 500 dipendenti, la Dalli Werke, Mäurer & Wirtz, che produceva saponette, detersivi e cosmetici, fondò a Stolberg una società consociata, la Chemie Grünenthal, che iniziò la produzione in una fonderia di rame abbandonata. Hermann Wirtz, uno dei soci della Dalli Werke, Mäurer & Wirtz, divenne direttore della nuova società, e il direttore finanziario della Dalli Werke, Jacob Chauvistré, fu nominato vicedirettore.

Nella Germania post-bellica le condizioni di salute erano tali che le autorità temevano un'esplosione di epidemie, e la fabbrica appena fondata cominciò a produrre antibiotici. Nel 1954 la Chemie Grünenthal aveva 420 dipendenti, nel 1959, 900 e nel 1961, 1 300. Verso il 1959 la Chemie Grünenthal fu in grado di entrare in possesso di una parte di azioni della Knoll AG di Ludwigshafen, una ditta con 1 500 dipendenti nel 1961 e con un fatturato annuo di oltre 60 milioni di marchi. Quando il 15 luglio 1960 la Chemie Grünenthal contribuí ad aumentare il capitale sociale della Knoll AG da 7 milioni a 9,8 milioni di marchi, Hermann Wirtz entrò a far parte del consiglio di amministrazione della Knoll AG di Ludwigshafen. Durante gli anni Cinquanta la Chemie Grünenthal produceva diversi tipi di antibiotici, di cui pochi venivano venduti sotto il nome della società mentre grossi quantitativi venivano venduti all'ingrosso ad altre industrie. Per esempio, la Grünenthal produceva l'aureomicina per la società americana Lederle. Oltre a produrre i tipi piú convenzionali di antibiotici, la ditta immise sul mercato tipi nuovi e modificati

di antibiotici all'inizio degli anni Cinquanta. Uno di questi fu chiamato Pulmo 500, una diidrojoduro di un estere della penicillina G. Di questo estere penicillinico, originariamente scoperto nel 1950 all'Istituto di patologia dell'università di Copenaghen, si affermava che aveva un'efficacia superiore nel trattamento di certi tipi di meningite e di polmonite. Segnalazioni di gravi reazioni negative, compresi parecchi casi mortali, cominciarono presto a comparire nella letteratura medica. Il Consiglio di farmacia e di chimica dell'Associazione medica americana pubblicò un breve articolo nel 1953 nel "Journal of the American Medical Association," che si basava sulle informazioni volontariamente comunicate al consiglio dalla società americana Smith, Kline & French. In una lettera indirizzata al dottor Nilsson, il direttore dei Servizi clinici della Smith, Kline & French Laboratories riferí con la massima franchezza sulle esperienze fatte con questo tipo di penicillina (a cui negli Stati Uniti fu dato il nome di Neo-Penil):

> Abbiamo sospeso l'uso del Neo-Penil il 30 aprile 1954. Dopo un certo periodo di impiego clinico generale si scoprí che la tossicità del farmaco (e anche probabilmente le sue caratteristiche di provocare allergie) era superiore a quella della penicillina procaina. Cominciarono ad arrivare segnalazioni di gravi reazioni, compresi alcuni casi mortali, e ci rendemmo conto che la superiorità del Neo-Penil rispetto a quella di forti dosi di altri tipi affini di penicillina non era tale da compensare questi rischi potenziali.

D'altro canto, la Chemie Grünenthal sembrava non badare ai gravi rischi impliciti nell'uso di questo preparato che provocava effetti collaterali 130 volte maggiori di quelli della penicillina procaina. Nel 1956, tre scienziati della Germania occidentale, Wichmann, Koch e Heiss pubblicarono un articolo molto critico sulla "Zeitschrift für klinische Medizin." Gli autori parlarono delle esperienze in atto con il farmaco e pubblicarono uno studio tossicologico che avevano svolto per conto loro. Sottolinearono in modo particolare che "l'estere di penicillina era stato usato sull'uomo prima che fossero stati pubblicati i risultati di approfonditi esperimenti compiuti su animali." Sebbene a quell'epoca sicuramente si eseguissero i test su animali su scala piú ridotta rispetto ad oggi, il fatto di impiegare clinicamente il farmaco sugli uomini prima di aver portato a termine dettagliati test su animali era certamente contro l'etica delle ditte piú rispettabili. Gli

esperimenti condotti su cavie da Wichmann, Koch e Heiss rivelarono una tossicità notevolmente piú alta di questo farmaco rispetto a quella della penicillina convenzionale, come per esempio la penicillina G. Essi non trovarono nessuna giustificazione per sostenere la superiorità terapeutica del preparato della Grünenthal.

Un altro clamoroso fallimento farmacologico della Chemie Grünenthal fu un farmaco chiamato Paratebin. Il 29 agosto 1952 la Radio dell'Assia (Hessischer Rundfunk) annunciò che il dottor Mückter, direttore della sezione scientifica della Chemie Grünenthal, aveva sviluppato un nuovo farmaco chiamato Paratebin, per il trattamento della tubercolosi. Negli avvisi pubblicitari della società si affermava che questo farmaco era "la prima penicillina altamente efficace contro i batteri della tubercolosi." Le affermazioni della Chemie Grünenthal suscitarono la violenta indignazione da parte di alcuni ricercatori. La debole azione tubercolostatica del farmaco riscontrata durante le ricerche preliminari sulle coltivazioni di batteri della tubercolosi poteva essere interamente attribuita al PAS (acido para-aminosalicilico) presente in questo composto (ossiprocainpenicillina). Il PAS a quell'epoca era un noto farmaco tubercolostatico. Nelle dosi prescritte per uso clinico, la quantità di PAS somministrata era solo di un centocinquantesimo della quantità di PAS che si era rivelata efficace nel trattamento della tubercolosi; in altre parole, il paziente riceveva solo dosi omeopatiche del composto attivo. I test di controllo rivelarono che il farmaco non aveva alcun valore terapeutico. Ancora una volta, la Chemie Grünenthal aveva venduto un farmaco senza aver reso noti i necessari esperimenti preclinici e senza che questi risultati comparissero altrove. Il valore terapeutico si basava principalmente su considerazioni vagamente teoriche. Nel trattamento di una malattia grave come la tubercolosi, l'uso di un farmaco inefficace come il Paratebin può essere molto rischioso per il paziente poiché ritarda l'inizio di un trattamento razionale ed efficace.

La politica di mercato della società può essere meglio illustrata dal modo in cui furono reclamizzati altri tipi di antibiotici. La streptomicina e la diidrostreptomicina sono antibiotici, ma possono avere lo svantaggio di danneggiare l'udito quando vengono somministrati per

periodi prolungati. Gli scienziati della Chemie Grünenthal reclamizzarono una nuova combinazione di streptomicina chiamata Surpacillin-Forte che comprendeva un acido pantotenico (come per esempio la vitamina B). Si asseriva che la presenza di questa vitamina preveniva l'insorgere del danno all'udito. Parecchi ricercatori, sia in Germania che all'estero, non sono riusciti a trovare nessuno di questi effetti a conferma delle asserzioni della società.

Gli esempi citati dimostrano anche nella elaborazione di nuovi farmaci una linea di condotta che sfortunatamente era fin troppo diffusa fra certi fabbricanti di farmaci. Il dottor Ralph G. Smith, direttore della Division of New Drugs della Food and Drug Administration, si occupò di questo problema nel numero del luglio 1962 della rivista "American Journal of Nursin":

> Per competere sul mercato dei farmaci, la ditta farmaceutica deve avere un interesse nei propri prodotti. Per avere un interesse nei propri prodotti deve avere qualche cosa di nuovo da lanciare, una nuova storia da raccontare. La maggior parte di questi "nuovi" prodotti ha forme diverse di dosaggio di nuovi farmaci, e si tratta della ripetizione dello stesso tipo di prodotti delle varie ditte e di nuove combinazioni di agenti preesistenti. Mentre in un anno si possono introdurre da 300 a 400 nuovi prodotti, solo il 10 o 20 per cento di questi sono sostanze chimiche nuove. E anche queste possono comprendere farmaci con variazioni minori nella struttura chimica, o diversi sali di un farmaco davvero nuovo, in gradi variabili di quantità.

Tuttavia, il talidomide era un farmaco completamente nuovo, e con il talidomide la Chemie Grünenthal dischiuse un settore completamente nuovo di preparati farmaceutici. Dopo aver prodotto principalmente antibiotici, la società passò al redditizio campo dei sedativi e dei sonniferi.

L'uscita del talidomide, prevista per il luglio 1956, fu rimandata per riguardo alla Lederle in America (con la quale la Grünenthal era in rapporti d'affari), che circa nello stesso periodo introdusse il sedativo Miltown (meprobamato) le cui indicazioni erano simili a quelle del talidomide. Prima del talidomide, sotto il nome di Contergan, in Germania occidentale fu introdotto un sedativo il 1° ottobre 1957; era già stato venduto a titolo sperimentale nella zona di Amburgo all'inizio del novembre 1956, e quella volta non come sedativo, ma come un farmaco che

secondo le asserzioni della ditta era efficace nel trattamento delle infezioni alle vie respiratorie! Questa combinazione farmacologica aveva il nome di Grippex e fu introdotta unicamente sulla base di una pubblicità promozionale indirizzata al profano.

Tuttavia, verso la fine del 1957, la Grünenthal informò i medici del suo nuovo sedativo, Contergan, su una base piú modesta.

Nel 1958, la campagna pubblicitaria della Grünenthal per il Contergan assunse proporzioni massicce. Furono pubblicate cinquanta inserzioni sulle riviste mediche, furono inviate 200 000 lettere ai medici, e furono inviate "circolari terapeutiche" a oltre 50 000 dottori e farmacisti. Presto si passò al lancio del prodotto sul mercato internazionale, e infine il talidomide fu venduto, per la fabbricazione su licenza, a undici paesi europei, a sette paesi africani, a diciassette paesi asiatici e a undici paesi nell'emisfero occidentale.

Durante il 1961 la Chemie Grünenthal vendette talidomide per un valore totale di 12,4 milioni di marchi. A questa cifra bisogna aggiungere le esportazioni che ammontarono ad almeno il 25 per cento della quantità venduta in Germania occidentale.

La Grünenthal combinò il talidomide con altri prodotti farmaceutici come l'aspirina, la fenacetina, il chinino, l'aminopirina, la bacitracina, la diidrostreptomicina, e il secobarbital, e i tedeschi presero questi farmaci composti (Algosediv, Enterosediv, Grippex, Prednisediv, Noctosediv, Poly-Gripan e Peracon-Expectorans) per curare disturbi come raffreddore, tosse, influenza, nervosismo, nevralgie, emicrania, altri tipi di mal di testa, e asma. Un preparato liquido, espressamente prodotto per i bambini, divenne la baby-sitter della Germania occidentale. Gli ospedali lo impiegarono per calmare i bambini prima di eseguire studi elettroencefalografici e, naturalmente, il Contergan regalò a molte donne incinte una buona notte di sonno.

Le società farmaceutiche in altri paesi cominciarono a produrre o a vendere il talidomide su licenza della Grünenthal. La Distillers (Biochemicals) Ltd. lo vendette sotto il nome di Distaval nelle Isole britanniche, in Australia e in Nuova Zelanda. Le combinazioni furono battezzate con i nomi di Valgis, Tensival (un tranquillante), Valgraine e Asmaval. Una inserzione pubblicitaria in Gran

Bretagna sottolineò la non nocività del farmaco, facendo vedere un bambino che sta prendendo una bottiglia del prodotto dall'armadietto delle medicine. In Finlandia, cosí come anche in altri paesi, il talidomide fu distribuito sotto il nome di Softenon. In Canada, la Frank W. Horner Ltd. di Montreal lo vendette sotto il nome di Talimol e la filiale canadese della William S. Merrell Company di Cincinnati lo vendette sotto il nome di Kevadon. Nel settembre 1960 la Merrell presentò domanda alla Food and Drug Administration per ottenere l'autorizzazione a vendere il Kevadon negli Stati Uniti. In Scandinavia, il 12 marzo 1958 fu firmato un accordo per la fabbricazione su licenza fra la Astra Co. e la Chemie Grünenthal. La Astra Co., la piú grande industria farmaceutica in Scandinavia, deteneva i diritti esclusivi di vendita in quell'area. Il farmaco fu introdotto in Svezia sotto il nome di Neurosedyn nel febbraio 1959.

Ciò che segue è un elenco di nomi commerciali e fabbricanti di farmaci contenenti talidomide, compilato dalla Associazione farmaceutica americana, e citato dal senatore Humphrey durante le sedute con il Sottocomitato per la riorganizzazione e le organizzazioni internazionali:

Algosediv — 50 mg, combinazione con acido acetilsalicilico in compresse: inoltre una combinazione da 12,5 mg con APC in supposte (Chemie Grünenthal, Germania occidentale).

Asmaval — combinazione di 12,5 mg con efedrina H Cl in compresse (The Distillers Co. Ltd., Gran Bretagna).

Contergan — compresse da 25 mg; sciroppo contenente 50 mg/cucchiaino; supposte da 100 mg (Chemie Grünenthal, Germania occidentale).

Contergan Forte — compresse da 100 mg (Chemie Grünenthal, Germania occidentale).

Distaval — compresse da 25 mg (The Distillers Co. Ltd., Gran Bretagna).

Distaval Forte — compresse da 100 mg (The Distillers Co. Ltd., Gran Bretagna).

Grippex — 12,5 mg, combinato con chinino, acido ascorbico, fenacetina e capsule di salicilamide (Chemie Grünenthal, Germania occidentale).

Kevadon — compresse da 100 mg (William S. Merrell Co. Ltd., Canada).

Neurosedyn — compresse da 25 mg e da 100 (Astra, Svezia).

Peracon-Expectorans — 40 mg, combinato in confetti di ipecaquana; anche liquido (Kali-Chemie A.G., Germania occidentale).

Softenon — compresse da 25 mg (Chemie Grünenthal, Germania occidentale).

Softenon Forte — compresse da 100 mg (Chemie Grünenthal, Germania occidentale).

Talimol — compresse da 100 mg (Frank W. Horner Co. Ltd., Canada).

Tensival — combinazione di compresse da 12,5 mg con cloridrato di tiazide (The Distillers Co. Ltd., Gran Bretagna).

Valgis — compresse da 50 mg, combinate con acido acetilsalicilico e fenacetina (The Distillers Co. Ltd., Gran Bretagna).

Valgraine — compresse da 12,5 mg combinate con tartrato di ergotamina (The Distillers Co. Ltd., Gran Bretagna).

Calmorex — compresse da 25 mg (Laboratorio FRC, Italia).

Enterosediv — compresse da 10 mg combinate con bacitracina, diidrostreptomicina pantotenato e diiodo idrochinolina (Chemie Grünenthal, Svizzera).

Gastrimide — compresse da 50 mg combinate con trietil (4-stilbeneidrossietile) cloruro di ammonio (LIVSA, Milano, Italia).

Imida-Lab — compresse da 50 mg (Laboratorios Lab, Lisbona, Portogallo).

Imidan — compresse da 50 mg (Lab. Peyta, Spagna).

Imidene — compresse da 50 mg (Smit, Torino, Italia).

Imidene Ipnotico — compresse da 50 mg, combinate con allile metilbutilbarbiturato (Smit, Torino, Italia).

Lulamin — nome dato dalla Nordiske Pharmakope; nessuna indicazione del fabbricante.

Noctosediv — compresse da 25 mg combinate con secobarbital (Chemie Grünenthal, Svizzera).

Noxodyn — compresse da 40 mg e supposte, combinate con pentobarbital (Astra, Svezia).

Pantosediv — (Chemie Grünenthal, Germania occidentale).

Prednisediv — capsule da 5 mg, combinate con prednisolone, salicilamide, aminopirina, acido ascorbico e idrossido di alluminio (Chemie Grünenthal, Germania occidentale).

Profarmil — compresse normali da 25 mg e compresse forti da 50 mg e compresse pediatriche da 10 mg (Profarmi, Milano, Italia).

Quetimid — compresse da 50 mg (Biocorfa, Milano, Italia).

Quietoplex — compresse da 50 mg (LIVSA, Milano, Italia).

Sedalis — nome dato dalla Arzneimittel-Forschung, nessuna indicazione del fabbricante.

Sedi-Lab — compresse da 50 mg (Laboratorios Lab, Lisbona, Portogallo).

Sedimide — compresse da 50 mg e supposte da 150 mg (Mugolio S.A.S., Italia).

Sedoval K-17 — compresse da 50 mg (Italfarma, Torino, Italia).

Ulcerfen — compresse da 20 mg combinate con cloruro di idrossifenilciclamine (Biocorfa, Milano, Italia).

La politica della promozione delle vendite di tutti i farmaci che contenevano talidomide nei paesi fuori dalla Germania veniva stabilita per sommi capi della Chemie Grünenthal.

Fra l'Ufficio addetto alla concessione delle licenze di fabbricazione, diretto dal dottor von Schrader-Beielstein, e i produttori su licenza, si ebbe un intenso scambio di materiale propagandistico, e il materiale informativo e promozionale per i paesi a cui erano destinate le esportazioni veniva stampato principalmente a Stolberg. Uno dei principali concorrenti del talidomide sia in Germania che all'estero era il Doriden della CIBA. Fuori dalla Germania, anche il meprobamato, venduto dalla Lederle sotto il nome di Miltown, fu un importante sedativo, le cui indicazioni erano pressoché uguali a quelle del talidomide. Come risulta da un rapporto interno della CIBA, i produttori del Doriden erano notevolmente preoccupati di questo sviluppo, poiché in breve tempo il talidomide aveva conquistato quasi tutto il mercato. Il rapporto del fatturato in Germania fra Doriden e Contergan

nel 1960-1961 era di 1:5, mentre il rapporto fra Doriden e Distaval in Gran Bretagna e Commonwealth era di 1:3. Quando si promuoveva l'introduzione del talidomide in alcuni paesi stranieri, era importante ingaggiare alcuni medici locali in grado di sperimentare clinicamente il farmaco.

In un rapporto alla Chemie Grünenthal dalla Spagna troviamo l'osservazione che un certo dottor Lorenzo Frutes Carabias, che da molto tempo era in rapporti d'affari con il rappresentante della Grünenthal signor Garcia, "aveva dichiarato che era disposto a stilare un breve rapporto sul Noctosediv (nome commerciale del talidomide in Spagna), dopo di che avrebbe lasciato a noi il compito di rivedere la stesura definitiva." Questa faccenda viene discussa in una lettera della Chemie Grünenthal del 27 luglio 1960: "... a questo proposito abbiamo concordato che non c'era bisogno che fosse un lavoro altamente scientifico, ma principalmente la storia stampata di casi clinici con un riassunto adeguato, di cui abbiamo immancabilmente bisogno per la registrazione nei diversi paesi."

Considerazioni analoghe furono fatte a proposito di un altro farmaco venduto dalla Chemie Grünenthal, il Prevethenat, in una lettera del 14 aprile 1960, indirizzata al rappresentante del Portogallo, Parcelsia:

> I lavori scientificamente bene fondati sono certamente di grande valore, ma in questo caso non sono tanto importanti. Per dirla con la massima franchezza, è piú importante una rapida pubblicazione (forse entro tre mesi) della storia clinica di quindici o venti pazienti trattati felicemente con questo farmaco di un ampio lavoro condotto su un'ampia base scientifica che apparirebbe solo fra otto o dodici mesi. Tenuto conto di queste considerazioni, dovrebbe essere dunque chiaro quale tipo di ricercatori abbiamo in mente.

Il "tipo di ricercatori" che la Grünenthal aveva in mente risulta chiaramente da una lettera del 25 luglio indirizzata alla società portoghese:

> In considerazione della succitata regolamentazione, in base alla quale non si possono accettare preparati che non siano accompagnati da articoli già pubblicati, è probabile che sarà pubblicato un certo tipo di materiale, scritto soltanto per denaro e che andrà semplicemente ad aggiungersi alla già eccessiva quantità di materiale esistente su questioni mediche senza in realtà contribuire in

modo sostanziale alla conoscenza scientifica. Ciò nonostante, bisogna stare al gioco come tutti noi sappiamo, e per questo motivo vorremmo chiedervi di trovare un ricercatore adatto per l'Ultura-Grunovit, il quale possa scrivere un rapporto favorevole su questo preparato. Naturalmente, vi sarà una adeguata ricompensa (vi saremmo grati se ci consigliaste in merito).

Il rappresentante portoghese ebbe evidentemente difficoltà nel trovare un ricercatore adatto allo scopo:

... vi renderete facilmente conto che siamo stati costretti a metterci in contatto con un tipo diverso di ricercatori, cioè con medici sconosciuti e piú giovani che sono disposti a fare questo lavoro per motivi finanziari, ma a condizione che questo materiale non venga pubblicato in Portogallo.

... Tuttavia, siamo certi che in Germania vi siano numerosi ricercatori di questo tipo, e perciò preferiremmo non aderire alla vostra richiesta in quanto la cosa ci è estremamente sgradevole e pertanto ce ne occuperemmo con la massima riluttanza.

I farmaci contenenti talidomide furono venduti in Germania senza che l'acquirente fosse obbligato a presentare una ricetta medica. Diverse altre medicine venivano vendute in questo modo. In molti altri paesi questo non era possibile, e sia in Inghilterra che in Svezia, il talidomide poteva essere acquistato solo dietro presentazione di ricetta medica.

Nella pubblicità del talidomide fu sottolineata in modo particolare la "completa atossicità" del farmaco. Questa affermazione era sostanzialmente basata sul fatto che era stato praticamente impossibile uccidere le cavie iniettando loro qualsiasi quantità del farmaco con una *sola dose*. Questa assenza di tossicità *acuta* fu considerato un grande vantaggio clinico perché l'uso del talidomide escludeva il suicidio. Questo fatto era anche positivo in considerazione dei frequenti casi di avvelenamento accidentale di bambini in seguito al consumo di sedativi e di sonniferi. Ad ogni modo, da tempo i farmacologi hanno constatato che una bassa tossicità acuta non è una garanzia che un farmaco continuerà ad essere innocuo quando viene preso ripetutamente in dosi deboli per un periodo prolungato di tempo, cioè una bassa tossicità *acuta* non costituisce in nessun modo una garanzia contro una bassa tossicità *cronica*. Prima del talidomide, una lunga serie di medicine, compresi alcuni composti come l'uretano, inizialmente usato come sedativo, la fe-

nacetina, un diffusissimo analgesico (che abolisce la sensibilità dolorifica) e il cloramfenicolo (cloromicetina), un efficace antibiotico, avevano dimostrato di causare seri effetti tossici quando venivano usati per un periodo prolungato di tempo, cosa che non si poteva constatare quando venivano presi in dosi fortissime una sola volta. Cosí, si scoprí che l'uretano era un potente composto cancerogeno che poteva anche danneggiare il feto. Risultò che la fenacetina causava cambiamenti del sangue nonché disturbi mentali. Il cloramfenicolo causava l'anemia aplastica letale, ecc. Da un punto di vista scientifico non esiste, e non è mai esistita una cosa come un farmaco "completamente innocuo" o "atossico."

Alla fine del 1957 la pubblicità per il talidomide si intensificò. Ebbe inizio una massiccia e concentrata campagna pubblicitaria per l'uso del farmaco in pediatria e in geriatria. Fu inoltre ripetutamente raccomandato l'uso del talidomide nei casi di diabete e di disturbi al fegato. L'azione promozionale della Grünenthal portò a un consumo del talidomide in ogni categoria e gruppo di età immaginabili. Il talidomide fu presentato come un prodotto "completamente innocuo," "completamente atossico," ecc. Questa politica era stata lanciata dal dottor Mückter, ma preoccupò alcuni dei suoi collaboratori. Il dottor Werner propose di modificare queste formulazioni e scrisse in un memorandum del 3 marzo 1958: "Teoricamente è possibile ... rendere in qualche modo la sostanza chimicamente piú solubile e il risultato potrebbe essere quello di dimostrare sperimentalmente una dose letale (negli animali)." Tuttavia, la società non diede importanza a simili considerazioni, e in una circolare ai venditori e ai collaboratori scientifici del 28 maggio 1958 si raccomandava di sottolineare l'"atossicità" e si diceva che "il controllo prolungato del consumo" del prodotto da parte dei medici ospedalieri "era superfluo." Questo naturalmente aveva l'effetto che i probabili rischi causati dall'uso di un nuovo farmaco come questo tendevano ad aumentare e che rendevano piú difficile la scoperta dei probabili effetti collaterali in seguito alla mancanza di un soddisfacente controllo medico.

"La sostanza acidimide N-ftalilglutamica (talidomide) è cosí atossica che può essere somministrata persino ai neonati e ai bambini," diceva la Grünenthal in una lettera indirizzata a tutti i far-

macisti della Repubblica Federale. In una circolare (161 916 copie) inviata a tutti i medici liberi professionisti durante la primavera del 1959 si può leggere: "Anche con dosi eccessive e un consumo prolungato l'efficacia del farmaco non viene ridotta da effetti collaterali indesiderati."

Il 1° agosto 1958 fu inviato a 40 245 medici generici il riassunto di uno studio del dottor Blasiu. Nella lettera di accompagnamento, firmata dal dottor Werner, il Contergan viene descritto come il miglior farmaco da somministrare alle gestanti e alle madri che allattano, farmaco che "non danneggia né la madre né il bambino." Per quanto riguarda l'affermazione a proposito delle donne incinte, questa non era avvalorata né dallo studio di Blasiu né da nessun'altra ricerca eseguita a tutt'oggi. Come vedremo in seguito (p. 169), Blasiu negò decisamente che i suoi esperimenti potessero avere questo significato.

Malgrado ciò, stavano arrivando alla Grünenthal le prime segnalazioni un po' seccanti di altri effetti causati dal talidomide — effetti che circa dieci anni dopo portarono al processo di Alsdorf.

2

I PRIMI RAPPORTI SUGLI EFFETTI TOSSICI E LE REAZIONI DELLA DITTA

Poiché ci riferiremo alla documentazione tratta dagli archivi della Chemie Grünenthal e di altre ditte, dovremo prima di tutto dire qualche cosa su come ne siamo entrati in possesso, ed elencare anche i principali dirigenti della società.

Il 12 aprile 1967 Josef Havertz, magistrato querelante del tribunale di Aquisgrana, presentò la sua *Anklageschrift* (accusa) di 972 pagine ai dipendenti responsabili della Chemie Grünenthal. Questo atto d'accusa si fondava su circa 70 000 cartelle di materiale scritto. Sin dalla fine del 1961 il giudice Havertz aveva lavorato da solo per due anni nella sua gigantesca impresa, ma in seguito era stato affiancato da altri due giudici e da sette detective. Nell'arco di cinque anni furono interrogati circa 1 200 testimoni nel processo piú lungo celebrato in Europa dopo il processo di Norimberga.

Gran parte del materiale del magistrato querelante si basa su dettagliate registrazioni fatte dalla stessa società accusata. Quando ebbe inizio il procedimento penale, gli archivi della Chemie Grünenthal furono sequestrati. Dopo che tutto il materiale era stato raccolto dalla polizia e portato al tribunale di Aquisgrana, il dottor Havertz ricevette una telefonata anonima in cui gli si comunicava che vi era ancora molto materiale riguardante il talidomide negli uffici di Stolberg. A Havertz furono date tutte le indicazioni su dove la polizia doveva fare le sue ricerche. Fu fatta una seconda incursione che dette buoni frutti. Con una seconda telefonata anonima la stessa persona disse a Havertz dove si potevano trovare ancora altri documenti; si doveva cercare il "bunker." Le autorità della polizia non erano affatto a conoscenza dell'esistenza di un "bunker" all'interno dell'area della fabbrica della

ditta, ma i poliziotti tentarono e chiesero a uno dei titolari della Grünenthal la chiave del "bunker." Colto di sorpresa, l'esponente della società consegnò la chiave e condusse il magistrato e la polizia a un'alta ciminiera della fabbrica, sotto la quale era nascosto un bunker ben dissimulato. Il bunker era stato trasformato in archivio dove erano stati accatastati accuratamente numerosi documenti. Malgrado il felice ritrovamento degli archivi della Chemie Grünenthal, il tribunale di Aquisgrana non riuscí ad entrare in possesso di tutti i documenti originali. Da un confronto con la corrispondenza (ottenuta con altri mezzi) fra la fabbrica tedesca e le ditte alle quali aveva ceduto la licenza di fabbricazione risulta che manca una parte essenziale della documentazione originale.

Le persone della Chemie Grünenthal principalmente coinvolte nel caso del talidomide — quelle processate nel 1967 — sono le seguenti:

Hermann Wirtz, il proprietario, entrò nel 1921 a far parte della ditta Dalli-Werke, Mäurer & Wirtz. Dal 1930 in poi fu direttore amministrativo della Dalli-Werke, e dal 1946 in poi direttore amministrativo della Chemie Grünenthal GmbH; fu anche responsabile della direzione generale di quest'ultima.

Il direttore della sezione scientifica, *dottor Heinrich Mückter*. Egli ammise davanti alla corte di Aquisgrana che era responsabile dello sviluppo del talidomide fino alla sua messa in vendita. È ovvio che, anche dopo questa fase, il dottor Mückter fu responsabile delle principali direttive impartite per la promozione delle vendite e l'informazione ai medici. Il dottor Mückter fu anche lo scienziato che veniva regolarmente tenuto al corrente degli effetti collaterali riferitigli da varie fonti. È anche l'uomo di cui si dice che il 14 luglio 1961 abbia dichiarato durante una riunione interna della direzione della Chemie Grünenthal: "Se fossi medico non prescriverei il Contergan. Signori, vi avverto — non voglio ripetere un giudizio già dato in precedenza — vedo grandi pericoli."

Il dottor Mückter si laureò in medicina nel 1940. Dal dicembre 1940 all'agosto 1945 fece il soldato e avanzò alla posizione di *Stabsarzt* e di direttore dell'Institut für Fleckfieber und Virusforschung des Oberkommandos des Heeres in Krakau (Istituto per la febbre petecchiale e le

ricerche sui virus del Comando supremo dell'esercito in Cracovia).

Jacob Chauvistré, "procuratore" della Dalli-Werke sin dal 1924, e in seguito vicedirettore della Chemie Grünenthal. Anche *Hermann Leufgens* e *Klaus Winandi* erano strettamente legati alla Dalli-Werke prima di occupare posti di rilievo nella direzione della Grünenthal durante gli anni Cinquanta.

Il dottor *Gotthold Erich Werner*, assunto nel 1952 dalla Chemie Grünenthal come assistente scientifico dell'ufficio PR della società. Nel 1953 gli fu affidato il compito di costituire un ufficio scientifico per gli affari esteri. Dal 1957 fu direttore dell'ufficio medico-scientifico della ditta. Lasciò la Chemie Grünenthal nel 1962.

Il dottor *Günther Sievers*. Inizialmente visitava i medici, gli ospedali e le farmacie. Nel 1958 divenne responsabile della corrispondenza tecnica all'interno della Repubblica Federale, e fu incaricato di occuparsi in modo specifico del talidomide all'interno dell'ufficio medicoscientifico. Quando iniziò il processo contro la Chemie Grünenthal, il dottor Sievers fu chiamato a lungo dalla difesa come principale consigliere su questioni mediche.

Il dottor *Heinz Wolfgang Kelling*, nominato direttore dell'ufficio PR della sezione scientifica, lasciò la società nel 1962.

Il dottor *Hans Werner von Schrader-Beielstein* entrò a far parte della Chemie Grünenthal nel 1957 e fu incaricato di appoggiare i direttori della sezione scientifica. A partire dal luglio 1961 gli furono affidate sempre maggiori responsabilità nel trattare i problemi attinenti al talidomide, specialmente come consigliere medico dell'ufficio che si occupava delle richieste di risarcimento.

Che tipo di medici fu impiegato per sperimentare la sicurezza e l'efficacia del talidomide? Dal materiale raccolto dal magistrato querelante di Aquisgrana risulta che la maggior parte dei medici incaricati degli esperimenti clinici per conto della Chemie Grünenthal era priva di una istruzione specifica in questo campo. I loro rapporti erano generalmente esageratamente entusiastici, ma mancavano di precisione e di informazioni dettagliate. In un rapporto inviato alla direzione, datato 9 giugno 1959, lo stesso dottor Mückter sottolinea che dal giugno 1957 al febbraio 1960 la sezione farmacologica era "senza un direttore qua-

lificato." Fece notare che altre ditte delle stesse dimensioni impiegavano da tre a cinque volte piú farmacologi. Alla Grünenthal ci voleva molto piú tempo "per sperimentare, anche solo superficialmente, una sostanza."

Il dottor Keller, responsabile dei test farmacologici condotti su cavie, fu descritto dal dottor Mückter come un uomo che "non è particolarmente noto negli ambienti farmacologici." Questa osservazione del dottor Mückter è alquanto ingiustificata, perché il dottor Keller a quell'epoca era molto giovane e non si poteva pretendere che fosse molto noto nell'ambiente.

Il dottor G. Resemann che scrisse uno dei principali articoli pediatrici per conto della Chemie Grünenthal (che fu pubblicato nel 1959 dalla rivista "Die Medizinische" sotto il titolo di *Terapia dei disturbi di comportamento dell'età infantile*) si era in precedenza occupato principalmente dei test di antibiotici sulle amebe e sui batteri. La Chemie Grünenthal impiegò un altro studio clinico, pubblicato da un certo dottor Jung nel 1956 sulla rivista "Arzneimittel-Forschung," malgrado il fatto che la stessa società avesse espresso alcune riserve su questo articolo.

Occupiamoci ora dello sviluppo degli avvenimenti in Germania occidentale dal 1959 in avanti.

Quando il professor Schmaltz a Francoforte sul Meno riferí alla Chemie Grünenthal di aver "osservato disturbi di equilibrio" e leggere "vertigini" in un paziente di una certa età, disturbi che egli attribuiva al Contergan, il dottor Sievers rispose che quella era la prima volta che la società veniva a conoscenza di simili effetti collaterali. In effetti, il professor Kloos durante i test clinici del talidomide aveva riscontrato e riferito nei suoi rapporti il manifestarsi di "vertigini." Osservazioni analoghe furono fatte anche durante il 1955 e il 1957 dai ricercatori clinici dottor Jung, dottor Baumann, dottor Schildwächter e dottor Hug, nonché dalla società Smith, Kline & French negli Stati Uniti.

Con l'esplosivo aumento delle vendite nel 1959 aumentò anche il numero di rapporti critici sugli effetti del farmaco. I dottori e i farmacisti inviarono rapporti in cui riferivano casi di grave costipazione, vertigini, malessere, perdita della memoria, diminuzione della pressione del sangue ed altri sintomi paradossali. Questi ef-

fetti collaterali furono minimizzati dalla società e attribuiti all'ingerimento di dosi eccessive e per un periodo prolungato.

Nel frattempo, alcuni esponenti della direzione della Chemie Grünenthal si resero conto che la situazione era insoddisfacente. Il dottor Günther Michael, che aveva assunto la direzione del reparto dei test clinici, criticò la mancanza di qualsiasi ricerca a proposito dell'importante problema degli effetti del talidomide sulla funzione del fegato (sebbene la Grünenthal avesse per molto tempo raccomandato l'uso del talidomide a quei pazienti che soffrivano di disturbi al fegato). Criticò anche il fatto che praticamente non si sapeva nulla del metabolismo e della distruzione del farmaco nel corpo umano, che il talidomide, persino clinicamente, era "ancora una pagina aperta" e che il Contergan veniva usato in combinazione con una serie di altri farmaci senza che si avessero informazioni sufficienti sulla sostanza stessa.

Nel *Basisprospekt* (materiale pubblicitario preliminare) sul Contergan, stampato nell'agosto 1959, si citano alcuni "effetti collaterali occasionali," fra cui "sonnolenza il giorno dopo" e una "moderata tendenza alla costipazione" sebbene "questi effetti si verificassero esclusivamente quando si superava la dose individualmente necessaria." Inoltre si parlò di "reazioni paradossali come irrequietezza e tremore delle estremità che però sono estremamente rare." "Le reazioni allergiche [...] non possono essere escluse, sebbene siano state osservate molto raramente."

Nel settembre 1959 l'uso del Contergan nell'ospedale regionale di Hellersen fu interrotto in considerazione delle gravi reazioni allergiche sotto forma di gravi casi di porpora (emorragie cutanee locali). La notizia che questi effetti collaterali sarebbero stati probabilmente discussi in un articolo scritto dai medici di quell'ospedale mise in allarme la Chemie Grünenthal, e in un rapporto del 12 ottobre 1959 si legge: "Secondo i nostri accordi, il dottor Michael verrà giovedí 13 ottobre per chiarire la situazione in modo da evitare un'eventuale pubblicazione."

La Pharmakolor AG, l'associata della Grünenthal a Basilea, fece il seguente rapporto sulla situazione in Svizzera in data 27 agosto 1959:

> Venti noti medici hanno informato i nostri funzionari addetti alle PR che essi stessi, oppure i loro pazienti, avevano continuato

ad accusare gravi effetti collaterali la mattina dopo aver preso una compressa di Softenon Forte, sotto forma di estrema stanchezza, tremito delle mani, ecc. Il professor Ludwig, primario della Seconda sezione medica del Bürgerspital di Basilea, aggiunse: "Una volta e mai piú. Questo è un farmaco terribile."

Tuttavia, poiché questi effetti collaterali erano reversibili e poiché la maggior parte dei rapporti continuava ad essere molto positiva, a Stolberg non furono presi in particolare considerazione.

La situazione divenne molto piú seria per la società quando il 3 ottobre 1959 essa ricevette un rapporto scritto dal neurologo dottor Ralf Voss di Düsseldorf. Questo medico aveva osservato un caso di neurite multipla, probabilmente dovuta all'effetto del Contergan. Egli voleva essere informato "se si sapeva qualche cosa sul fatto che il Contergan poteva danneggiare il sistema nervoso periferico." Il dottor Werner e il dottor Sievers risposero che simili effetti non erano mai stati osservati prima. Ora sappiamo che questa informazione data al dottor Voss era falsa. Durante gli esperimenti clinici, compiuti ancora nel 1956 con il talidomide, il dottor Piacenza aveva descritto un caso di neurite multipla, un effetto che egli aveva attribuito al farmaco. Altri rapporti riferentisi allo stesso effetto collaterale furono i seguenti:

Il 26 agosto 1958 il dottor Kreideweiss riferí che il Contergan, dopo un uso prolungato, poteva causare disturbi all'andatura. Il 14 luglio 1959, il rappresentante della Grünenthal di Düsseldorf, Johannes Zila, venne in contatto con un farmacista che gli parlò di un cliente che era convinto di aver contratto una parestesia a causa del Contergan.

Durante l'agosto 1959 il dottor Consten di Schwelm riferí diversi casi di sindromi di neurite multipla dopo la somministrazione di Contergan.

Il 15 ottobre 1959, Margot Vogel, una rappresentante della Grünenthal, scrisse che il dottor Angermann a Iserlohn "aveva osservato disturbi di sensibilità alle dita del piede e alle dita della mano dopo aver usato per un mese il Contergan Forte [...] e del tutto indipendentemente, sua cognata, che aveva preso il Contergan durante lo stesso periodo, aveva lamentato disturbi analoghi." Il dottor Sievers e il dottor Werner scrissero analogamente al dottor Angermann che non erano a conoscenza di simili

sintomi. Il 27 novembre 1959 nuovi rapporti su effetti simili furono inviati da un certo dottor Sartorius di Düsseldorf.

È opportuno dire qualche parola per descrivere questo tipo di disturbo, la cosiddetta neurite multipla, osservata dal dottor Voss e da altri medici.

Il danneggiamento al sistema nervoso causato dal talidomide è classificato come neurite multipla tossica e, a causa dei suoi sintomi caratteristici, può essere distinta dalla neurite multipla causata da altri fattori, come l'abuso di alcool, ecc. Dopo un uso continuato di talidomide, per un periodo di tempo piú o meno prolungato (da due settimane a tre anni) si verifica una sensazione di prurito ("formiche") nelle estremità seguita da una sensazione di insensibilità (parestesia) e di freddo. L'insensibilità inizia normalmente nelle dita dei piedi e inizialmente non viene avvertita dal paziente. Poi l'insensibilità si diffonde alla pianta del piede, poi alle caviglie, e infine ai polpacci, ma non oltre il ginocchio. Molti mesi dopo, molto difficilmente nello stesso periodo, inizia l'insensibilità sulle punte delle dita. Dopo un po' di tempo si sviluppa il tipico quadro di una neurite multipla tossica, che comprende gravi dolori muscolari e crampi nelle estremità, debolezza negli arti, disturbi dei riflessi e della coordinazione degli arti (atassia). Il paziente è inoltre incapace di indicare la posizione delle sue gambe in base alle sue sensazioni; di conseguenza, la sua andatura diventa squilibrata e non coordinata. Nella sua forma pienamente sviluppata si può verificare una parziale paralisi, e nella maggior parte dei casi diventano impossibili persino facili forme di lavoro manuale. La vittima diventa permanentemente inabile al lavoro. Nei casi gravi, il quadro clinico può assomigliare a quello della mielosi funicolare, una grave degenerazione di parti del sistema nervoso. Nel rapporto interno fatto dalla società farmaceutica svizzera CIBA, gli effetti del talidomide vengono paragonati a quelli della difteria da tallio (veleno per topi) e persino a quelli del tri-ortocresilfosfato.[1]

[1] Si tratta di un fosfato organico che viene impiegato come ingrediente di certi lubrificanti. Esso intossicò migliaia di persone in Marocco quando fu impiegato olio minerale per adulterare l'olio d'oliva.

A parte la neurite multipla, comparvero spesso gravi sintomi in seguito agli effetti esercitati sul sistema nervoso centrale. Si osservavano tic involontari dei muscoli facciali, tremito dei muscoli di tutto il corpo, sensazioni corporee anormali e gravi disturbi della capacità di concentrazione, insieme a difficoltà di linguaggio, visione doppia e in alcuni casi persino attacchi epilettici. Contrariamente ai tipi di danni che si verificano in casi di neurite periferica, questi effetti sul sistema nervoso centrale scomparivano quando cessava la somministrazione della medicina. In caso di neurite periferica il danno causato dal talidomide è quasi sempre permanente, e sebbene qua e là si possa constatare qualche miglioramento, la maggior parte dei sintomi rimane. La frequenza di simili effetti non è chiara, ma in caso di somministrazione prolungata sono state riferite nella letteratura su questo argomento incidenze variabili fra il 5 e il 20 per cento. A parte il personale medico impiegato dalle società farmaceutiche impegnate nella vendita del talidomide e pochi medici strettamente legati ad esse, si è ora universalmente concordi dal punto di vista medico sull'eziologia di gravi danni al sistema nervoso causati dal talidomide.

Nel dicembre 1960 il dottor Voss, che era seriamente preoccupato dei danni provocati al sistema nervoso, iniziò un controllo sistematico di casi del genere. Il 1° maggio, durante un corso post-universitario di neurologia, aveva già sottolineato a una cerchia piú ampia di medici che il talidomide poteva danneggiare il sistema nervoso.

Durante il 1960 le vendite del talidomide continuarono a salire, e nel maggio esse rappresentavano il 46 per cento del fatturato complessivo della Chemie Grünenthal. Tuttavia, molti medici erano dell'avviso che l'uso del farmaco doveva essere controllato piú rigorosamente. Il 14 aprile il dottor Mückter enunciò alcuni princípi da adottare in futuro:

Sfortunatamente, stiamo ora ricevendo un numero crescente di rapporti sugli effetti collaterali causati da questo farmaco, nonché lettere da medici e farmacisti che chiedono che il Contergan venga venduto solo dietro presentazione di ricetta medica. Da parte nostra, dobbiamo fare tutto il possibile per evitare che la prescrizione diventi obbligatoria, visto che una parte sostanziale del nostro fatturato viene dalle vendite libere.

Le contromisure da adottare erano quelle di "sostenere l'argomentazione della mancanza di tossicità [...] e di avvicinare accuratamente le autorità responsabili."

Il numero dei rapporti sui vari effetti collaterali, compresa la neurite multipla, continuò a crescere con impressionante rapidità, ma la Grünenthal continuava a minimizzarli o persino a negare di esserne venuta a conoscenza precedentemente, come nel caso della neurite multipla. L'8 marzo un medico del St. Franziskus Hospital di Colonia-Ehrenfeld scrisse una lettera chiedendo informazioni sui possibili effetti neurologici causati dal Contergan poiché egli stesso aveva sofferto di simili sintomi dopo aver preso il farmaco per sette mesi. Ricevette la seguente risposta: "Desideriamo informarla che a tutt'oggi non ci sono pervenute segnalazioni del genere, malgrado il fatto che per diversi anni il Contergan sia stato impiegato in misura sempre crescente."

Durante la primavera del 1960 un'ondata di rapporti su casi di neurite multipla giunse alla società da ogni angolo della Repubblica Federale. Dal dottor Ervenich di Duisburg, dal professor Laubenthal di Essen, dal dottor Wiesfeld di Katzenellenbogen, dal dottor Konz di Neheim-Hüsten, e da diversi altri esponenti della professione medica arrivarono descrizioni allarmanti e dettagliate di gravi casi di neurite multipla.

Per cancellare l'impressione negativa suscitata da questi rapporti che prima o poi sarebbero diventati di dominio pubblico, la Grünenthal fece grandi sforzi per ottenere pubblicazioni favorevoli. Un medico austriaco, il dottor Schrober, pubblicò un articolo del genere sulla "Wiener Medizinische Wochenschrift." L'8 gennaio 1960 il dottor Werner disse a proposito di questo articolo: "Il lavoro del dottor Schrober è veramente acritico."

La campagna per la promozione delle vendite fu ulteriormente intensificata, e dal gennaio all'aprile del 1960 furono distribuiti 250 000 dépliant. In questi stampati si continuava a martellare le parole "non tossico," "completamente innocuo persino ai bambini," "innocuo persino dopo l'uso prolungato," "gli abusi e i danni sono praticamente esclusi."

Nel periodo dal gennaio al marzo del 1960 i rappresentanti della Grünenthal visitarono 19 186 medici.

In un memorandum interno del 17 marzo 1960, diret-

to ai venditori e ai collaboratori scientifici, si ammise che la frequenza e la gravità degli effetti collaterali del Contergan rivelavano una tendenza ad aumentare, e che la neurite multipla "che era stata confermata da diverse fonti" rappresentava infatti un grave disturbo della salute. Verso la fine del 1960, la Chemie Grünenthal aveva ricevuto 1 600 rapporti su vari effetti collaterali la cui causa era collegata al talidomide, e fra i quali vi erano oltre 100 casi gravi di neurite multipla.

L'8 novembre l'ufficio vendite di Francoforte dovette informare la società a Stolberg che la clinica universitaria non avrebbe piú usato il talidomide a causa del rischio di neurite multipla. Durante l'autunno la Grünenthal fu informata che la Distillers, la società inglese a cui era stata concessa la licenza di fabbricazione, aveva ricevuto sette rapporti su effetti sul sistema nervoso, attribuiti al talidomide. Se ne fece menzione nella letteratura commerciale della Distillers. Nell'agosto e nel dicembre dello stesso anno fu inviata una lettera circolare a oltre 20 000 medici in cui si avvertiva del rischio di neurite periferica. La Chemie Grünenthal continuava a ignorare tutte queste informazioni indirizzate sia ai medici in Germania, che ai concessionari di altri paesi. Le apparenze erano salve e l'uso continuato e non controllato del Contergan fu persino incoraggiato riaffermando la completa innocuità del prodotto. Dalla zona di vendite di Dortmund pervenne un rapporto del 3 settembre 1960 in cui si legge: "In alcune farmacie la formula liquida viene molto reclamizzata come 'sciroppo da cinema,' con la qual cosa si intende dire che prima di andare al cinema, la sera i genitori danno ai loro bambini il Contergan in forma liquida."

La completa inosservanza dei pericoli potenziali di un farmaco che non era una innocua pillola vitaminica, ma un sedativo, reclamizzato fra i consumatori attraverso una pubblicità incessante, è dimostrata dalla seguente osservazione del dottor Sievers alla fine del 1960: "D'altro canto, abbiamo già sentito che il preparato liquido del Contergan per esempio viene spesso preso senza cucchiaio. Si prende direttamente dalla bottiglia un sorso adeguato."

I dirigenti della Chemie Grünenthal cominciarono a rendersi conto, dopo le ripetute segnalazioni di gravi effetti collaterali, che prima o poi il talidomide sarebbe diventato un farmaco soggetto a prescrizione, e nei loro

memorandum interni si parla della importanza di prendere "tutte le precauzioni contro il pericolo della prescrizione." I medici, di cui si sapeva che avrebbero fatto rapporti sfavorevoli, dovevano essere avvicinati in modo adeguato, cioè "visitare il professor Amelung della clinica da cui ci si attende una segnalazione sfavorevole, e attaccarlo senza preavviso."

La propaganda delle vendite dovette essere riveduta per tener testa a questa nuova situazione e si propose perfino di "eliminare il concetto di 'atossico' da tutto il materiale pubblicitario."

Il 21 novembre 1960 il dottor Sievers della Grünenthal fece una visita alla clinica del professor Laubenthal il quale aveva segnalato ripetutamente casi di neurite multipla allo stabilimento di Stolberg. Il professor Laubenthal e il suo primario, dottor Raffauf, non fecero mistero della loro opinione e giudicarono i danni al sistema nervoso insolitamente gravi, e dissero che non avevano alcun dubbio che tutto ciò era causato dal Contergan. Quando al dottor Sievers fu detto che il dottor Raffauf intendeva pubblicare le sue constatazioni, egli cercò di convincere il dottor Raffauf a non farlo. Laubenthal e Raffauf non accolsero la richiesta e fecero pressioni alla società perché questa provvedesse ad informare i medici di questo tipo di effetto collaterale.

Quando i funzionari della Grünenthal vennero a sapere che il dottor Horst Frenkel, neurologo a Königstein, intendeva pubblicare le sue osservazioni fatte su circa venti casi di danni al sistema nervoso causati dal talidomide, il dottor Sievers e il dottor Kelling andarono anche da lui per impedire la pubblicazione. Il dottor Frenkel si rifiutò e dichiarò che intendeva pubblicare le sue constatazioni sulla rivista "Die Medizinische Welt." Visto che vi erano poche possibilità di influenzare il dottor Frenkel, la Grünenthal cercò di fermare la pubblicazione intervenendo presso la direzione editoriale della rivista. Con questo obiettivo in mente, il dottor Kelling iniziò a Stoccarda le trattative con il dottor Matis, caporedattore della rivista "Die Medizinische Welt." Nel suo rapporto mensile del settembre 1960, il dottor Michael scrisse: "Alla lunga non saremo in grado di fermare la pubblicazione degli effetti collaterali del Contergan. ... A Stoccarda, il dottor Kelling ed io abbiamo visitato il dot-

tor Matis, caporedattore della rivista 'Die Medizinische Welt,' per discutere le misure preventive contro l'articolo che egli ha ricevuto a proposito del Contergan."

Quando fu interrogato durante il processo di Alsdorf, il dottor Paul Matis ammise di aver inviato il manoscritto di Frenkel alla Chemie Grünenthal perché questa lo commentasse. Negò categoricamente di essersi mai lasciato influenzare.

Piú tardi, nella primavera del 1961, il dottor Michael fece analoghi approcci con il dottor Stamm, redattore della rivista "Deutsche Medizinische Wochenschrift," circa la pubblicazione di un articolo del dottor Raffauf in cui si parlava della neurite multipla causata dal talidomide. Il dottor Stamm era convinto che l'articolo era "assolutamente obiettivo e senza alcuna esagerazione." Nel suo rapporto, il dottor Michael aggiunge che "la pubblicazione era prevista per gennaio e sarà rimandata fino alla fine di aprile, per venire incontro alle mie richieste, e che in nessun caso i rapporti appariranno prima dell'Internisten-Kongress." Questo permise al dottor Werner di scrivere nel suo rapporto mensile del marzo 1961: "La pubblicazione di articoli negativi è stata per il momento sospesa, ma non può essere evitata durante il mese prossimo."

Nel frattempo, Raffauf e il suo superiore, professor Laubenthal, furono molto sorpresi nel vedere che la pubblicazione dell'articolo, che era stato inviato alla rivista nel settembre del 1960, era stata rinviata. Laubenthal si era lamentato diverse volte con la direzione editoriale. Un portavoce della rivista si scusò sostenendo che vi erano troppi necrologi da stampare. Raffauf disse alla corte, durante il processo di Alsdorf, il 12 maggio 1969 che "ciò sembrava francamente grottesco. Nella nostra clinica discutemmo infatti sulla possibilità che la rivista stesse tirando in lungo perché era preoccupata di ottenere meno inserzioni pubblicitarie se pubblicava l'articolo."

Quando nel novembre 1960 la dottoressa Homann, presidente della Commissione farmacologica dell'Associazione medica tedesca di Gottinga, cominciò a occuparsi del problema degli effetti collaterali del Contergan, la Grünenthal dovette cominciare a combattere su un nuovo fronte, cioè contro le varie istituzioni amministrative preposte alla vigilanza sulla salute pubblica. I rappresentanti

della Grünenthal andarono a visitare i funzionari dei ministeri in questione cercando di convincere le autorità della "completa innocuità" del Contergan. "Intendiamo batterci per il Contergan fino alla fine," si legge in un documento della Grünenthal. Dal luglio all'ottobre i venditori della società andarono a visitare 30 382 medici. Il materiale riguardante la promozione delle vendite non fu modificato, il Contergan continuava ad essere presentato come non tossico. Solo il 2 novembre si disegnò una nuova etichetta che conteneva la seguente dicitura: "Come accade con la maggior parte dei farmaci, un uso piú o meno prolungato di Contergan può provocare reazioni di ipersensibilità in certi pazienti predisposti. [...] Immediatamente dopo la cessazione dell'uso del farmaco, queste reazioni allergiche scompariranno."

Non solo il testo minimizza la gravità delle reazioni, ma è anche falso e atto a creare confusione, poiché un certo numero di neurologi aveva fatto notare ai rappresentanti della Grünenthal che il danno provocato al sistema nervoso era spesso irreversibile, e che non si poteva osservare nessun miglioramento, anche dopo che il paziente aveva cessato di prendere il farmaco. Inoltre, il danno non era di tipo allergico, ma era generalmente diagnosticato come una forma di "neurite multipla tossica." In un rapporto interno della CIBA si legge: "È cosí inequivocabilmente accertato che il talidomide produce gravi danni neurotossici [...] Il fabbricante tedesco (Grünenthal) cerca di sottolinare [...] che questo danno si manifesta sotto forma di reazione cutanea di tipo allergico (cosa che accade a volte dopo l'uso del Doriden)."

Le etichette modificate del Contergan portavano la data del settembre 1960, cosa che il dottor Sievers sottolineò in una lettera scritta il 23 dicembre a un medico: "Poiché ho la spiacevole impressione che lei non si fidi dei nostri sforzi genuini per spiegare scientificamente gli effetti collaterali, le accludo un'etichetta del Contergan che abbiamo applicato a tutte le nostre confezioni sin dalla fine di settembre." Queste etichette furono volutamente pre-datate di due mesi.

Infatti, il personale stesso della Grünenthal non era del tutto convinto che il danno al sistema nervoso fosse di tipo "allergico." Nel gennaio 1961 il dottor Sievers scrisse al professor Custodis di Düsseldorf: "In questo momento non

siamo perciò ancora in grado di stabilire se questi effetti sono di natura allergica. [...] Molto probabilmente si tratta di un disturbo del metabolismo."

Il 31 dicembre 1960, sul "British Medical Journal" apparve una lettera dal titolo "Il talidomide è da condannare?" scritta dal dottor A. Leslie Florence. Il dottor Florence descrisse brevemente le sue osservazioni di quattro casi di neurite multipla causata dal talidomide e si chiese "se nessuno dei nostri lettori avesse osservato questi effetti dopo il trattamento per un periodo prolungato di tempo con questo farmaco." Questa fu la prima descrizione del danno al sistema nervoso che apparve nella letteratura medica.

Alla fine del febbraio 1961 la Chemie Grünenthal fu informata di oltre 400 casi sospetti di neurite multipla attribuiti all'effetto del Contergan. Oltre al danno al sistema nervoso erano stati segnalati numerosi "effetti paradossali," e complessivamente erano giunte nel frattempo a Stolberg diverse migliaia di segnalazioni di casi di vari tipi di effetti collaterali. In una lettera alla William S. Merrell Co., Ohio, la Grünenthal affermava di aver avuto notizia di un solo caso di neurite multipla nel 1960, e affermava che le segnalazioni di un maggior numero di casi verificatisi in Germania si erano avute per la prima volta durante la conferenza di Düsseldorf del 15 febbraio 1961. Che il personale a Stolberg fosse ormai convinto che il talidomide causava danni al sistema nervoso è dimostrato dal fatto che nei documenti interni non si discuteva *se* il talidomide era la causa di questi effetti ma *perché* e *in quale modo* il talidomide provocasse simili reazioni.

Nel dicembre 1960, il dottor Oswald e il dottor Nowel andarono a visitare i funzionari delle diverse autorità sanitarie per prevenire qualsiasi tentativo di far diventare il Contergan un farmaco soggetto a ricetta medica.

> Dicembre 1960: il dottor Oswald ed io (dottor Nowel) fummo mandati a compiere una serie di visite per convincere i vari ministeri che gli attacchi erano ingiustificati, e che non si conoscevano effetti collaterali che potessero essere attribuiti al Contergan.

In un rapporto dell'aprile 1961 il dottor Nowel diede ulteriori dettagli di queste visite a Leufgens e a von Schrader-Beielstein:

Per mantenere il massimo fatturato possibile del Contergan, il dottor Oswald e il dottor Nowel [...] hanno visitato gli ispettori dell'Ufficio sanità del Ministero degli interni sottolineando in modo particolare i seguenti argomenti:

1) Il Contergan è pressoché atossico.

2) Praticamente non si sono mai verificati effetti collaterali.

3) Le argomentazioni del Ministero degli interni riguardanti la necessità di rendere obbligatoria la prescrizione medica per il Contergan sono state confutate, sottolineando:

a) che quelle voci probabilmente erano nate perché ci si era confusi con il Doriden (il sedativo concorrenziale venduto dalla CIBA);

b) che finora non solo non si conoscevano quelle voci, ma nemmeno i fatti.

4) Finora i tentativi di suicidio compiuti con il Contergan erano falliti.

Simili discussioni furono sostenute con le autorità federali della Sanità a Berlino nel dicembre 1960, e con il farmacista del Ministero federale degli interni, nel gennaio 1961.

Gli uomini addetti alle promozioni delle vendite dal canto loro erano costantemente occupati ad erigere una barriera difensiva contro i medici e i farmacisti. Un venditore scrisse: "La mia allegra risata e le mie appropriate assicurazioni in merito alla completa innocuità del farmaco riuscirono visibilmente a placare l'animo del farmacista che piú di una volta si era mostrato preoccupato." Si incoraggiarono gli esperimenti nel tentativo di ottenere commenti favorevoli. A questo scopo ci si rivolgeva ai medici delle case di cura regionali (*Landesheilanstalt*) dai quali normalmente si ottenevano risultati positivi. I pazienti ricoverati in questo tipo di case di cura erano spesso incapaci di comunicare con gli altri, ed erano ben lungi dall'essere in grado di descrivere i sintomi della neurite multipla. Uno dei medici che usava il Contergan nel trattamento delle malattie mentali fece notare alla Grünenthal che "da un punto di vista scientifico il valore delle asserzioni di simili pazienti non era molto elevato."

Il 7 dicembre 1960 l'ufficio vendite di Düsseldorf scrisse a Hermann Wirtz e a Winandi: "Sappiamo effettivamente quanti effetti collaterali sono stati causati dal Contergan? Certamente, siamo stati informati da alcuni medici che i pazienti curati con il Contergan che mostrano effetti collaterali sono sotto trattamento. Tuttavia, dobbiamo chie-

derci quanti altri pazienti vi sono il cui danneggiamento non è stato riconosciuto."

Nel dicembre 1960 arrivarono le contestazioni dalla zona di vendita di Düsseldorf:

Non crediamo sia costruttivo inviare un rapporto all'Ufficio PR riguardo a una "campagna iniziata dai concorrenti" quando effettivamente sono state espresse violente critiche contro il Contergan in alcune note cliniche nel Nordrhein-Westfalen nonché da una quantità di medici. Abbiamo riferito questi casi a voi.

Un venditore, il dottor Goeden, scrive il 23 febbraio 1961 a proposito della sua visita a una clinica universitaria neurologica a Colonia: "Ho comunicato il nostro punto di vista sul problema della neurite multipla e sul Contergan, e ho cercato soprattutto di creare confusione."

La politica della società può essere riassunta come segue, tenuto conto che il metodo impiegato in ogni singolo caso era determinato dalla situazione generale:

1) Negare qualsiasi nesso fra talidomide e neurite multipla.

2) Se non vi è alcuna possibilità di negare che il talidomide ha causato danni al sistema nervoso

a) attribuire il danno al sistema nervoso a una reazione allergica;

b) minimizzare le gravità della neurite multipla;

c) non dare informazioni sul vero numero di casi comunicati alla società;

d) attribuire le voci sugli effetti tossici del talidomide a campagne calunniose condotte da concorrenti;

e) "creare confusione" per quanto riguarda la vera natura di questo danno.

È doveroso sottolineare che, poiché si sosteneva che il talidomide era un farmaco completamente innocuo che poteva essere ingerito senza alcuna restrizione, molto spesso la neurite multipla non veniva riconosciuta dai medici come un effetto del talidomide, e il danno al sistema nervoso veniva frequentemente attribuito a cause molto diverse. E, naturalmente, il tipo di propaganda svolto dai produttori rese ancora piú difficile una corretta diagnosi. Ancora anni dopo che il talidomide era scomparso dal mercato, in Svezia molti pazienti affetti da gravi neuriti multiple, causate dal talidomide, incontrarono incredulità da parte dei medici quando esprimevano il sospetto che la

loro malattia fosse dovuta al talidomide. Tutti i medici sapevano allora che questo farmaco danneggiava i feti ma molti di loro non avevano mai sentito parlare di danni al sistema nervoso. Il nesso fu stabilito solo quando questi pazienti andarono da uno specialista che aveva già visto precedentemente casi del genere. Il numero di casi pubblicato nella letteratura medica, o riferito al fabbricante, è soltanto la parte visibile di un iceberg, mentre invece la maggior parte dei casi rimane nascosta. Solo quando gli effetti collaterali del talidomide divennero generalmente noti, i fabbricanti devono essersi resi conto che il numero dei casi segnalato alla società doveva essere stato una frazione del numero vero. Tuttavia, il numero dei casi segnalato era notevole: circa 1 300 casi alla fine del maggio 1961.

La situazione precipitò improvvisamente per la Chemie Grünenthal quando venne a sapere che il neurologo dottor Ralph Voss intendeva presentare diversi casi tipici durante un corso post-universitario per neurologi, il 15 febbraio 1961 a Düsseldorf. Ora sembrava inevitabile che la neurite multipla causata dal talidomide divenisse piú nota in una cerchia piú ampia. Il dottor Sievers andò a visitare il dottor Voss cercando di convincere il medico di Düsseldorf a non parlare di questo durante la sua relazione. Il dottor Voss, temendo che le sue parole sarebbero state falsate, aveva fatto presenziare un collega come testimone all'incontro con il dottor Sievers. Le esperienze precedenti con la Grünenthal gli avevano consigliato di adottare simili precauzioni.

Il dottor Voss non si lasciò influenzare, ma dichiarò che riteneva essenziale che la professione medica fosse informata sulla neurite multipla causata dal talidomide, malattia che finora aveva resistito a tutte le forme di terapia. Riteneva la cosa piú importante in quanto la società non si era affatto dimostrata disposta a dare accurate informazioni sulla questione. Egli era convinto che il quadro clinico e la sua causa nella maggior parte dei casi non erano riconosciuti, e che venivano invece attribuiti a disturbi della circolazione del sangue.

Dopo la conferenza di Voss il personale della Grünenthal fu colto dal nervosismo. Il dottor Günther Nowel scrisse sulle sue schede: "Dopo il simposio medico di Düsseldorf il 15 febbraio, tutti hanno perso la testa. Winandi vo-

leva subito venderlo solo su prescrizione medica. Non esisteva piú alcuna politica uniforme!"

Il dottor Mückter era in ferie, e quando ci si mise in contatto telefonico con lui, egli disse di non prendere nessuna "decisione avventata" durante la sua assenza, e non volle sentir parlare di alcun controllo del farmaco attraverso la prescrizione. Al massimo, si poteva diramare un lieve avvertimento. La lotta per il Contergan doveva continuare! Gli effetti della conferenza di Voss dovevano essere neutralizzati! Il dottor Goeden si recò alla clinica universitaria neurologica di Colonia per parlare con il primario, dottor Paul Bresser. Gli stralci del rapporto del dottor Goeden sono illuminanti:

> Sulla base di questa prova accennai gentilmente a Voss che né i sentimenti personali dei colleghi che erano pro o contro il prodotto, né gli interessi di altre ditte, dovevano essere dimenticati quando si trattava di giudicarlo.

Durante il processo di Alsdorf, Bresser disse che il 13 maggio 1959 egli ebbe l'impressione che il rappresentante della Chemie Grünenthal non fosse disposto a discutere le sue scoperte ma intendesse invece imporgli la propria opinione. Egli osservò che "Lei può discutere le cose tranquillamente con i rappresentanti di altre ditte farmaceutiche." Nel suo rapporto ai suoi datori di lavoro Goeden descrisse il dottor Bresser come "... il nostro avversario piú aggressivo e piú abile."

Verso il febbraio 1961 il personale della Chemie Grünenthal si rese conto che il Contergan sarebbe caduto sotto il controllo della prescrizione. Si poté notare una certa limitazione nella pubblicità all'interno della Germania. Tuttavia, il materiale destinato all'esportazione nella maggior parte dei casi non fu modificato e slogan come "non tossico," "nessun pericolo di danni tossici" vennero impiegati come in precedenza. Vi fu persino una tendenza all'estero a intensificare la campagna pubblicitaria.

In marzo la situazione peggiorò ulteriormente. In un rapporto della società si legge: "All'ospedale S. Anna di Colonia-Lindenthal, il K71 (Contergan) è stato bandito in seguito a una decisione presa dal primario."

In un altro rapporto si legge:

> Il dottor Paukert disse: "Ho bloccato immediatamente l'uso del Contergan nel trattamento di tutti i miei pazienti. È irrespon-

sabile continuare a vendere questo farmaco. Suggerirò a tutti i miei colleghi di interrompere l'uso del Contergan."

Il professor Heymer, direttore della clinica medica universitaria di Bonn, a quell'epoca si trovò di fronte a novanta casi di neurite multipla dopo l'uso del Contergan. [...] Egli ha ora proibito l'uso di questo farmaco nella clinica universitaria e ha inoltre chiesto che il Contergan venga ritirato dal mercato. Metterlo sotto prescrizione sarebbe insufficiente e irresponsabile. Egli non desidera avere altre discussioni con la fabbrica.

Gli uffici della Chemie Grünenthal erano inondati dai rapporti sugli effetti collaterali che continuavano a arrivare incessantemente. Per far fronte alla situazione, Winandi scrisse nel suo rapporto mensile:

In questo ufficio dobbiamo soprattutto evitare di rispondere ad ogni piccolo rapporto (sugli effetti collaterali) o di prestare troppa attenzione ad essi. Non dobbiamo infastidire i nostri colleghi e medici troppo spesso con continue richieste ed interruzioni. Una conoscenza più ampia dei possibili effetti collaterali causati dall'uso del Contergan verrà favorita dagli accurati rapporti di cui anticipiamo la pubblicazione. Non è più possibile occuparci di ogni singolo caso o attaccare ogni focolaio di disturbo.

Le possibili conseguenze finanziarie di questa "più ampia conoscenza" furono prese in considerazione dall'ufficio vendite in marzo.

Le discussioni in Düsseldorf e di Colonia riguardanti i presunti effetti collaterali non hanno in alcun modo influenzato il fatturato. Questo sicuramente cambierà se — come contromisura — il Contergan verrà messo sotto prescrizione.

Durante il marzo e l'aprile il reparto scientifico dedicò parecchio tempo allo studio dei meccanismi che stavano alla base dell'azione neurotossica. Gli studiosi discussero sulla possibilità che il talidomide intaccasse la funzione di importanti vitamine (per esempio la vitamina B_1) nel metabolismo del corpo, o che il talidomide fosse una sostanza anti-metabolica che bloccava importanti reazioni enzimatiche. Furono fatti sondaggi presso alcuni specialisti. Costoro fecero sapere alla Chemie Grünenthal che la chiarificazione di questi interrogativi a un livello biochimico avrebbe comportato un costo elevato e richiesto molto tempo. La società non prese alcuna iniziativa seria per condurre una indagine scientifica sul problema.

La Chemie Grünenthal si sforzò enormemente nel ten-

tativo di attribuire la neurite multipla ad altre cause, per esempio all'abuso di alcool. Il bollettino informativo inviato dalla società ai medici e ai farmacisti in data 3 marzo 1961 (60 154 copie) a prima vista sembrava identico a tutti i bollettini precedenti. Non vi era alcuna indicazione particolare che questo bollettino speciale contenesse allusioni a nuovi effetti collaterali. La maggior parte dei medici e dei farmacisti cestinarono subito il bollettino, in quanto pensavano che contenesse le solite indicazioni sulla promozione delle vendite. Chiunque avesse letto il bollettino sarebbe incappato nel seguente passaggio:

> Si è saputo che in certi casi, dopo un uso prolungato o esagerato, si può sviluppare una neurite multipla; nella maggior parte dei casi ciò è evidentemente dovuto a un sedativo precedentemente somministrato o all'abuso di alcool.

Il personale della Chemie Grünenthal si rese conto molto bene che i neurologi coinvolti in questi casi segnalati avevano accuratamente escluso simili cause nei loro rapporti e avevano sempre messo molto bene in chiaro questo punto ai rappresentanti della società. Il quadro clinico era dunque caratteristico e nient'affatto simile a quello che si osserva nei casi di alcoolismo. In una lezione all'università di Colonia l'11 marzo 1961, il professor Scheid disse: "I sintomi neurologici della neurite multipla da Contergan possono già essere distinti da altre sindromi della neurite multipla e essere definiti specifici. Non conosciamo nessun altro tipo di neurite multipla che dia un simile quadro clinico di sintomi soggettivamente variati." Egli continuò: "Non credo che gli alcoolizzati siano particolarmente predisposti. Lo considero molto improbabile. L'alcool non c'entra in nessun modo in tutti i casi che ho visto..."

A quella lezione assistettero tre medici legati alla Chemie Grünenthal e un rappresentante della società.

3

FASI SUCCESSIVE DELLA LOTTA

Durante il mese di marzo la direzione della Grünenthal si trovò per la prima volta di fronte alla seccante preoccupazione di eventuali conseguenze legali in seguito ai danni provocati dal suo "farmaco completamente innocuo." Perciò l'ufficio legale della società assunse un detective privato, un certo signor Ernst Günther Jahnke di Essen, perché riferisse i nomi dei medici che assumevano un atteggiamento ostile nei confronti del Contergan e i nomi dei singoli pazienti che erano stati danneggiati e che avrebbero potuto avanzare richieste di risarcimento alla Grünenthal. Il signor Jahnke annotò certi particolari della vita privata e delle condizioni familiari di certi medici. In un rapporto si legge: "Il padre del dottor B è un ex comunista e ora è iscritto alla SED." Il loro obiettivo principale era quello di prevenire qualsiasi possibile procedimento legale che avrebbe irrimediabilmente danneggiato la reputazione della società in seguito alla pubblicità che un simile fatto avrebbe comportato. Ci furono anche discussioni con i rappresentanti della società Gerling presso la quale la Grünenthal era assicurata.

Durante una riunione, il 29 marzo, fra la direzione della Grünenthal e i rappresentanti della Gerling, la società assicuratrice fece notare che "l'affermazione sugli inserti nella confezione che 'persino una dose eccessiva non sarebbe stata tossica' non era priva di rischi." La Grünenthal avrebbe dovuto assumersene la completa responsabilità e correre tutti i rischi inerenti a qualsiasi danno causato dal Contergan a partire dalla conferenza tenuta dal dottor Voss in data 15 febbraio 1961.

La Commissione farmacologica dei medici tedeschi (Arzneimittelkommission der deutschen Arzteschaft), una sezione del Comitato medico federale senza poteri su-

premi (*hoheitliche Gewalt*) ma autorizzata a dare consigli, non era bene informata dalla società sugli effetti collaterali del Contergan. L'8 marzo 1961 la Grünenthal ricevette una lettera dalla Commissione farmacologica:

Mentre stavamo vagliando la nostra decisione sul Contergan, siamo stati informati in queste ultime settimane da diverse fonti che è stata osservata la neurite multipla di tipo sensoriale dopo un uso prolungato. [...] Deploro di essere stato informato di queste osservazioni dalla vostra società in una lettera generale indirizzata ai medici, che ho ricevuto solo ieri...

Il risultato di questa lettera fu che il dottor Michael andò a visitare il presidente della Commissione farmacologica, dottoressa Homann, a Gottinga il 20 marzo 1961. In un rapporto sulle discussioni inviato a Stolberg si legge:

Le parole precise della dottoressa Homann erano le seguenti: "Tutta questa faccenda ha gravemente danneggiato la Grünenthal poiché un certo numero dei membri della Commissione farmacologica si è chiaramente schierato contro il Contergan e contro la Grünenthal."

Spiegai alla dottoressa Homann che non avevamo alcun motivo di segnalare la cosa alla Commissione farmacologica quando ricevemmo i primi rapporti sui casi di neurite multipla alla fine del l'anno scorso, poiché a quell'epoca non avevamo alcuna possibilità di avere la prova che queste segnalazioni erano qualcosa di piú di una voce. Avemmo occasione di discutere per la prima volta il problema con le persone che avevano personalmente visto questi casi solo dopo la serata a Düsseldorf; quella fu la prima occasione per noi di convincerci che la neurite multipla poteva verificarsi. Dopo una discussione che durò oltre mezz'ora [...] la dottoressa Homann disse enfaticamente che la nostra intenzione di mettere il farmaco sotto prescrizione doveva essere realizzata nel piú breve tempo possibile perché il farmaco potesse essere medicalmente controllato...

Fummo anche violentemente rimproverati di aver particolarmente sottolineato la mancanza di tossicità acuta e i tentativi di suicidio non riusciti e non l'importante questione della neurite multipla. I membri della Commissione farmacologica considerarono questo fatto semplicemente come una falsa rappresentazione dei fatti.

Le crescenti pressioni esercitate sulla Chemie Grünenthal si riflettono nelle istruzioni inviate il 2 marzo a tutto il personale delle pubbliche relazioni:.

Dobbiamo scendere a patti con alcuni rapporti sugli effetti collaterali che certamente creeranno molti guai in quanto sono

descritti in modo esagerato e distorto. Dobbiamo attenderci la pubblicazione di un commento. La diffusione (evidentemente) organizzata di rapporti sugli effetti collaterali provoca inoltre rivendicazioni completamente ingiustificate e attacchi polemici. Ci stiamo preoccupando di mettere le cose a posto. [...] Vi sono stati rapporti su effetti collaterali occasionali, ma non molto gravi, di tipo cutaneo e neurologico dopo l'uso del Contergan. Non vi è alcun motivo di preoccuparci di questa faccenda, in quanto è eccessivamente esagerata. [...] Nei casi in cui effettivamente non si conoscono effetti collaterali, questi dovrebbero essere menzionati *en passant* in vista della pubblicazione dei commenti che dobbiamo attenderci. Laddove si conosce veramente qualche cosa, bisogna mostrare il massimo interesse. Nei casi in cui si discute della probabilità di rendere il farmaco soggetto a prescrizione medica, bisogna appellarsi al senso di responsabilità della casa madre e dire che sono già state prese misure adeguate in questo senso.

(In effetti la società a quell'epoca non aveva fatto alcun passo per rendere il Contergan soggetto a prescrizione medica.)

Per quanto riguarda l'affermazione che la neurite multipla appariva solo sporadicamente, in realtà a quell'epoca la società era a conoscenza di oltre 400 casi sospetti.

La società sapeva anche che la menzione degli effetti collaterali sarebbe sfuggita all'attenzione della maggior parte dei medici. Nel rapporto mensile di marzo, il dottor Kelling scrisse: "Si può calcolare che tutt'al piú un quarto di tutti i medici che hanno ricevuto la prima lettera informativa ha letto qualche cosa sugli effetti collaterali del Contergan..."

I rapporti sfavorevoli continuavano ad aumentare. L'8 aprile dalla zona di vendita di Dortmund arrivò la seguente segnalazione: "Siete già stati informati in un rapporto speciale che sette ospedali nella nostra zona hanno respinto il Contergan in generale... In futuro, altri ospedali sicuramente si asterranno dall'uso regolare del farmaco. Tutti gli ospedali che hanno respinto in generale il Contergan nel frattempo vengono trattati in modo particolare."

La direzione della Grünenthal fece grandi sforzi per coordinare la difesa del Contergan: "Parola d'ordine: dobbiamo riuscirci a tutti i costi."

Il dottor Mückter cercò di accelerare la vendita del nuovo farmaco, il Noctosediv. Oltre al talidomide questo farmaco conteneva anche un barbiturato. La Grünenthal da anni aveva condotto un'intensa campagna contro i barbiturati perché riteneva che fossero meno sicuri del tali-

domide; ora, essa includeva un barbiturato in uno dei suoi preparati. Molti dei medici della società erano chiaramente contro la vendita di un simile farmaco sia per ragioni mediche che per ragioni tattiche.

Durante il Deutschen Internistenkongress (congresso dei medici internisti) a Wiesbaden all'inizio di aprile, il professor Hoff di Francoforte, un noto specialista delle malattie causate dai farmaci, e il professor Amelung fecero un rapporto sui danni al sistema nervoso provocati dal talidomide. Durante la stessa occasione il professor Kimmig di Amburgo descrisse alcuni casi di porpora ugualmente causati dal talidomide. Malgrado le crescenti violente critiche espresse dagli specialisti contro il talidomide, la Grünenthal continuava a distribuire gli stessi foglietti illustrativi il cui testo induceva chiaramente in errore. Winandi propose persino di cambiare le diciture del foglietto in uno stile meno impegnativo perché trovava che i foglietti erano "troppo dettagliati" nelle informazioni sugli effetti negativi. Furono compiuti notevoli sforzi per ottenere articoli favorevoli al talidomide. Uno di questi articoli fu scritto dal dottor Winzenried, un vecchio amico del dottor Sievers dai tempi in cui erano sotto le armi durante la guerra. Tuttavia, quell'articolo fu respinto dalla "Deutsche Medizinische Wochenschrift."

Sembrava che la Grünenthal si fosse resa perfettamente conto del dubbio valore delle indagini compiute sui pazienti delle cliniche psichiatriche, e il 21 aprile 1961 Tachezy, direttore dell'ufficio vendite, scrisse da Amburgo a Stolberg: "Nei reparti psichiatrici in cui si fa largo uso del Contergan (271 pazienti), non si segnalano effetti collaterali (forse i pazienti sono contenti quando sentono il prurito!)"

Alla fine di aprile, Jahnke, il detective privato, scrisse un rapporto dettagliato su alcuni neurologi che avevano un atteggiamento critico nei confronti del Contergan:

> Per quanto ne so, i concorrenti della Chemie Grünenthal gioiscono malignamente dei difetti ormai accertati del Contergan. Ma d'altro canto, non sono stati loro a provocare questa situazione. Non hanno avuto bisogno di farlo poiché il danno è stato confermato dai medici ed è stato ampiamente discusso dagli esperti negli ambienti professionali.

Nel frattempo l'azienda di Stolberg concentrava i suoi sforzi per impedire la pubblicazione di articoli ostili. Nel

rapporto mensile di aprile, il dottor Werner scrisse: "Siamo riusciti ad ottenere ulteriori rinvii delle pubblicazioni sfavorevoli, ma dopo maggio ciò non sarà possibile."

I tentativi di nascondere la situazione reale alle autorità venivano ostinatamente dissimulati per evitare che al talidomide fosse imposta la prescrizione. Abbiamo già parlato dei tentativi di influenzare le autorità di Berlino nel dicembre 1960 e nuovamente nel gennaio 1961.

Nell'aprile, il dottor Nowel e il dottor Oswald della Grünenthal visitarono il professor Gerhard Kärber, direttore del Ministero federale della sanità a Berlino, per vagliare la situazione. Il professor Kärber dichiarò piú tardi davanti al tribunale di Aquisgrana che la Grünenthal aveva completamente omesso di menzionare la neurite multipla causata dal Contergan. La politica della Grünenthal ebbe meno successo al Ministero degli interni del Land Nordrhein-Westfalen, poiché il dottor Voss, il neurologo, trasmise immediatamente le sue osservazioni al dottor Tombergs, uno degli esperti farmaceutici del ministero. Il dottor Voss conclude nella sua lettera al dottor Tombergs: "Siamo preoccupati a causa di un grave e ampiamente diffuso disturbo della salute. Se le autorità non interverranno rapidamente ed energicamente, uno scandalo sarà inevitabile. "

Allora il dottor Tombergs scrisse una lettera dettagliata alla Chemie Grünenthal il 10 aprile 1961, in cui descrisse i sintomi e sottolineò l'irreversibilità e la gravità degli effetti. Prima di procedere ad imporre la prescrizione, il dottor Tombergs chiese alla Grünenthal di rispondere immediatamente alle sue osservazioni. La Chemie Grünenthal rispose a quella lettera solo il 17 maggio.

Gli addetti alle PR della Grünenthal si trovarono spesso in situazioni sgradevoli e difficili, ed alcuni di essi cominciarono a reagire alla politica seguita dalla società. In un rapporto da Essen, datato 10 aprile 1961, si può leggere:

> ...durante la riunione odierna siamo giunti alla conclusione che gli studi compiuti sui pazienti colpiti dagli effetti dannosi del Contergan, studi diretti dalla sede centrale, in cui ai collaboratori si chiede di cooperare, non sono conciliabili con l'etica professionale medica, e cosí facendo ci stiamo creando molti nemici fra i medici.

Alcuni dei collaboratori della Grünenthal non erano affatto d'accordo sul modo in cui i medici e le farmacie venivano informati degli effetti collaterali; in aprile, Winandi ricevette il seguente commento da Münster:

La nostra lettera ai medici e ai farmacisti in cui annunciavamo la nostra richiesta di un controllo attraverso la prescrizione era troppo poco impegnativa. Poiché conosciamo gli effetti collaterali, allora dobbiamo dare chiaramente una obiettiva presentazione di tutti i casi osservati insieme alle interpretazioni e alle spiegazioni mediche. I medici generici qui da noi e quelli ospedalieri ne sanno già certamente di piú, in parte attraverso le conferenze tenute al congresso di Wiesbaden e le discussioni durante le riunioni regionali, e in parte attraverso i rapporti dei colleghi che erano presenti in queste occasioni...
Secondo me dobbiamo assumere una posizione chiara. Io ho abbandonato la tattica iniziale di non menzionare il Contergan ai consumatori abituali e soprattutto ai consumatori di piccoli quantitativi. Presto o tardi la situazione è destinata ad aggravarsi, ed è meglio prevenire che curare.

In una lettera circolare del 30 aprile ai "Colleghi in tutto il mondo" non si fece assolutamente parola dei molto discussi effetti collaterali del talidomide, e la pubblicità continuò senza restrizioni. Sebbene la parola "atossico" fosse scomparsa dagli avvisi pubblicitari del Contergan come sedativo, la parola riapparve furtivamente nella pubblicità di alcune combinazioni di talidomide. Ciò si verificò in un avviso pubblicitario dell'Algosediv che apparve il 12 e il 14 aprile e che diceva: "L'ulteriore effetto calmante del centro doloroso con il sedativo Contergan spasmolitico atossico."

Il dottor Sievers e il dottor Kelling istruirono anche i rappresentanti di Hannover di tenere d'occhio i medici delle stazioni climatiche poiché "una stazione climatica potrebbe essere un terribile luogo di propagazione di notizie in tutta la Repubblica Federale."

Alcuni esponenti della professione medica furono evidentemente del tutto immuni alla diplomazia della società di Stolberg. Il professor Friedrich Tiemann, direttore della clinica medica universitaria di Bonn, scrisse a Stolberg il 26 aprile: "Deploro sinceramente questa pubblicazione. [...] La discussione riportata sugli effetti collaterali del Contergan non può essere minimizzata dalla vostra lettera del 17 aprile. Mi sembra che la vostra lettera cerchi di aggirare il nocciolo della discussione e voi

evidentemente supponete che i destinatari della vostra lettera circolare siano cosí poco intelligenti e cosí ignoranti da rimanere impressionati da una simile pubblicità semplicistica [...] la vostra lettera costituisce un mostruoso atto d'accusa ed è indegna di una ditta seria." Durante il processo di Alsdorf il 7 maggio 1969 il professor Tiemann affermò di non aver mai ricevuto alcuna risposta a quella lettera.

Anche il dottor Hubert Giggelberger di Regensburg scrisse a Stolberg ai primi di maggio in merito alle sue segnalazioni di casi di danni al sistema nervoso. Egli considerò un atto gravemente "irresponsabile il non aver ancora ritirato dal mercato un farmaco cosí discutibile." Di fronte al comportamento della Chemie Grünenthal egli non avrebbe piú prescritto nessun altro prodotto della società. Secondo lui, c'era fortemente da dubitare della serietà dell'intera azienda.

Il dottor Giggelberger da quel momento in poi fu marchiato come "provocatore n. 1" della Germania meridionale. Un rappresentante della Grünenthal scrisse alla sede: "Dobbiamo strappare questo dente malato prima che l'infezione dilaghi."

Verso la fine di maggio la Grünenthal aveva ricevuto rapporti di circa 1 300 casi di neurite multipla. Il fatto che l'incidenza dei casi di neurite multipla poteva essere molto alta fu illustrato da un medico di Norimberga che affermò che la metà dei suoi pazienti curati con il Contergan Forte soffriva ora di parestesia. I medici continuarono a chiedere che il talidomide fosse tolto dal mercato, ma invano.

Il 4 maggio Leufgens e von Schrader-Beielstein si incontrarono a Londra con i funzionari della Distillers Ltd. i quali riferirono da settantacinque a novanta casi di neurite multipla. Ora la società di Stolberg si rese conto che la neurite multipla non era circoscritta a certe regioni geografiche della Repubblica Federale come aveva fino a quel momento sostenuto. Nel frattempo le indagini condotte da detective privati incaricati di sorvegliare i medici e le persone infortunate furono estese al professor Laubenthal, al dottor Voss, al dottor Buchholz, al dottor Helsper, al dottor Finke e al dottor Frenkel. Tuttavia, Jahnke, il detective, riuscí a riferire solo che: "Ad ogni modo, l'inte-

ra azione non è stata iniziata dall'industria, ma dai medici."

La situazione si aggravò quando in maggio comparvero sulla stampa medica tre articoli estremamente sfavorevoli. Il 6 maggio, apparve sulla "Die Medizinische Welt" l'articolo del dottor Frenkel *Contergan — Effetti collaterali*; il 12 maggio apparve sulla "Deutsche Medizinische Wochenschrift" un articolo del neurologo professor Scheid dal titolo *Sindrome di neurite multipla dopo la somministrazione prolungata di talidomide*, e nello stesso numero di quella rivista fu pubblicato un articolo del dottor Raffauf di Essen dal titolo *Il talidomide (Contergan) provoca danni?*

È sufficiente riportare qui il seguente paragrafo dell'articolo di Raffauf:

Nota aggiunta alle bozze: Nell'ultimo dépliant distribuito dalla società Chemie Grünenthal si afferma, in aggiunta al precedente materiale promozionale in cui il farmaco veniva descritto come "non tossico," che dopo un uso piú o meno prolungato di Contergan possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità. Improvvisi esantemi cutanei o continua irrequietezza, tremori, pruriti o sensazioni di insensibilità nelle mani o nei piedi possono essere i sintomi di simili effetti collaterali. Cessata immediatamente la somministrazione della medicina, questi fenomeni allergici scompaiono. Abbiamo osservato oltre venti casi del tipo descritto e abbiamo sentito parlare di molti altri. In questi casi ci troviamo di fronte non solo a una parestesia innocua o transitoria, ma a disordini estremamente persistenti del tipo descritto, che certamente continueranno a sussistere per molto tempo anche dopo aver interrotto la somministrazione di Contergan. Noi dubitiamo fortemente delle affermazioni secondo le quali questi effetti possono essere considerati puramente allergici.

La Grünenthal reagí denigrando la competenza scientifica degli autori di questi articoli, e definí i loro rapporti "unilaterali" e di "vedute ristrette."

Sulla stampa medica tedesca apparvero tre nuovi articoli estremamente critici, e alla fine di maggio il dottor von Schrader-Beielstein inviò le copie di questi articoli alla National Drug Company a Philadelphia e alla Merrell a Cincinnati. Nella lettera di accompagnamento, von Schrader-Beielstein aggiunse sprezzantemente: "Deploriamo che questi autori non abbiano considerato obiettivamente questo problema."

Ovviamente, il dottor Sievers aveva un'opinione per-

sonale molto diversa del dottor Raffauf, come risulta da un rapporto del dicembre 1960 scritto dal dottor Sievers: "Il dottor Raffauf ... è un uomo molto simpatico, serio e dal punto di vista scientifico indubbiamente molto obiettivo, e non credo che egli possa promuovere gli interessi di un'altra società."

La lettera del Ministero degli interni del Land Nordrhein-Westfalen continuava a rimanere senza risposta, cosa che spinse il dottor Michael a fare il 10 maggio una dichiarazione scritta sulla situazione.

Ogni giorno si stanno accumulando rapporti sugli effetti collaterali di neurite multipla che i medici mettono in relazione con l'uso del Contergan. Dopo Wiesbaden [il congresso] e dopo le pubblicazioni ostili si sostiene ormai pubblicamente che questi effetti collaterali sono provocati dal Contergan, alcuni dei quali sono gravi. Ci è impossibile continuare a sostenere che abbiamo a che fare con attacchi malvagi e insufficientemente fondati contro il Contergan.

Io penso ora che non vi sia piú alcun dubbio che in determinate circostanze, che in questo momento non sono in grado di descrivere o di spiegare, il Contergan può causare danni al sistema nervoso. Sono convinto anche che gli altri dirigenti di questa ditta dovranno confermare questo fatto. Se partiamo da questa premessa vi è, a mio parere, solo una possibilità di rispondere alla lettera del Ministero degli interni di Düsseldorf; non possiamo continuare a sostenere come precedentemente nei nostri abbozzi di risposta che le interpretazioni di questi effetti non sono corrette; dobbiamo prima di tutto chiarire che nella situazione attuale siamo costretti ad accettare il fatto che il Contergan provoca la neurite multipla...

Ritengo sia impossibile per la ditta sostenere ufficialmente che questi rapporti sono esclusivamente il frutto di polemiche inqualificabili. Nell'interesse pubblico gli esponenti della professione medica possono e devono avere il diritto di approfondire simili problemi in modo accurato. Con i mezzi a nostra disposizione è impossibile continuare a lottare contro "l'opinione pubblica." Poiché ora esistono a Düsseldorf richieste di sottoporre il farmaco al controllo della prescrizione, non dovremmo perdere un minuto di tempo e presentare una domanda con diritto di precedenza. Mi rendo conto che il controllo esercitato dalla prescrizione comporterà un sensibile calo del fatturato della Grünenthal. Tuttavia devo supporre che una simile perdita si verificherà comunque se continuiamo a non prendere una decisione...

Nella fase attuale di sviluppo della nostra ditta ritengo sia estremamente negativo dimostrare di essere piú preoccupati del nostro fatturato che della nostra responsabilità di produttori di farmaceutici. La reputazione della nostra ditta è tanto importante per l'attivo del nostro bilancio quanto il fatturato del Contergan in marchi tedeschi.

Dovremmo richiedere immediatamente il controllo della pre-

scrizione in quanto ogni ulteriore ritardo da parte nostra potrebbe significare una perdita maggiore di quanto riusciamo ad immaginare in questo momento.

La lettera al ministero del Nordrhein-Westfalen, firmata dal dottor Werner e dal dottor Sievers, non conteneva alcuna richiesta di rendere obbligatoria la prescrizione medica del Contergan. D'altro canto, la lettera conteneva una falsa presentazione dei fatti. La Chemie Grünenthal affermava di non aver ricevuto rapporti su casi di neurite multipla prima del 15 febbraio 1961, quando effettivamente a quell'epoca la società era a conoscenza di oltre 300 rapporti del genere. L'eziologia della neurite multipla era trattata in modo molto elusivo.

Vorremmo dire, sulla base delle osservazioni fatte finora, che si sono visti relativamente pochi pazienti nella Repubblica Federale che abbiano mostrato disturbi che molto probabilmente possono essere messi in rapporto a un uso prolungato di Contergan.

Durante un'altra visita a Düsseldorf il dottor Nowel si rese conto che la lettera aveva avuto poco successo nel cambiare l'atteggiamento sfavorevole del ministero; perciò propose di prendere le seguenti iniziative:

Presentazione della domanda [di controllo attraverso la prescrizione] entro dieci giorni; vale a dire che il dottor Tombergs può allegare la nostra domanda ai documenti inviati al professor Kärber.

Vantaggio: In questo caso la nostra domanda può essere sufficientemente retrodatata a febbraio e quindi porterà una data anteriore a quella della conferenza del dottor Voss.

In questo modo eviteremmo che la petizione del dottor Voss sia il *primo documento ufficiale* pervenuto al Comitato federale della Sanità.

...Possiamo anche rinviare certe questioni discutendo con il dottor Tombergs certi effetti collaterali [...] se presentiamo una domanda nella forma appena proposta, e se seguiamo i tempi stabiliti posso dire che ci troveremo in una posizione migliore su ciò che preoccupa il *professor Kärber*, e saremo in grado di intervenire per *ritardare le discussioni* sugli effetti collaterali. *In questo modo avremo il fattore tempo dalla nostra parte.*

L'ufficio legale era estremamente critico di fronte a queste manipolazioni. Il dottor von Veltheim, il rappresentante legale della ditta, cercò invano di mettere in evidenza al dottor Hermann Wirtz, il direttore, i pericoli della situazione. In un memorandum del 26 maggio 1961 si legge:

Attualmente abbiamo dodici casi distinti in cui i pazienti danneggiati dal Contergan hanno già avanzato richieste di risarcimento. In sei casi stiamo rasentando un procedimento legale. [...] È assolutamente nostro interesse evitare nella misura del possibile qualsiasi procedimento legale. [...] Non siamo in grado di dire a priori quali sarebbero le conseguenze. Se perdiamo appena una sola causa legale questo potrebbe rappresentare la prima crepa nella diga.

Ecco un altro memorandum dell'ufficio legale, del 30 maggio:

"Punti Critici" causati dall'atteggiamento della Chemie Grünenthal a tutt'oggi. Il nostro comportamento in merito alla prescrizione obbligatoria potrebbe essere interpretato eventualmente a nostro svantaggio — come incriminante per la Grünenthal.

Per quanto riguardava le possibili complicazioni legali, i rappresentanti della Chemie Grünenthal si misero in contatto con il Gerling Conzern, una società di assicurazioni. In un memorandum del 12 giugno in cui si parla di quella riunione, si può leggere:

Con il nostro consenso, il 9 giugno, il dottor Hubert (della Gerling) fece una visita al professor Scheid che per molto tempo era stato esperto medico per conto della Gerling. In quell'occasione Scheid affermò:

I casi di danneggiamento dopo l'uso di Contergan avvengono regolarmente.

I danni sono irreversibili.

Le indicazioni accluse alle confezioni del Contergan a suo parere sono inadeguate. Esse spiegano troppo poco e non citano il grado di gravità dei possibili danni. Secondo il professor Scheid, il Contergan in nessun caso dovrebbe essere somministrato per piú di tre settimane.

Ciò dovrebbe essere detto sul foglietto delle indicazioni.

L'obbligo di prescrizione dovrebbe essere ad ogni modo indispensabile.

In una lettera circolare inviata a 61 369 medici e a 9 000 farmacisti subito dopo la pubblicazione degli articoli di Frenkel, Scheid e Raffauf, non si cita affatto la parola "neurite multipla." D'altro canto, nella lettera si sostiene che gli "effetti sfavorevoli di qualunque tipo sono rari, ma l'effetto terapeutico è quasi sempre garantito al grado desiderato." Acclusa a quella lettera si trovava una ristampa di uno studio di Pogge intitolato *Revisione delle esperienze cliniche in 3 140 casi* (vedi pp. 106-7). Non si faceva alcuna menzione che il dottor Pogge

era un impiegato di una ditta che produceva il Contergan su licenza, né si chiariva che i 3 140 casi descritti non potevano essere usati per sostenere l'affermazione che il farmaco era sicuro anche dopo un uso prolungato, come risultò chiaramente dalla natura del lavoro. I casi in cui il farmaco era indicato, nonché i dosaggi, normalmente non erano paragonabili a quelli descritti negli articoli critici recentemente pubblicati in Germania. L'8 giugno il dottor Körber di Colonia-Lindenthal scrisse alla Chemie Grünenthal dicendo:

Vi ringrazio della lettera del 19 maggio 1961 [era la lettera indirizzata ai medici alla quale era stato accluso lo studio di Pogge]. Devo confessare di essere rimasto un po' stupito del contenuto. Appena una settimana prima "Die Deutsche Medizinische Wochenschrift" aveva pubblicato due articoli sul Contergan. Questi articoli vi sono sfuggiti oppure le "3 140 indagini" citate nella vostra lettera hanno lo scopo di cancellare l'impressione suscitata dalle osservazioni fatte in ben note cliniche?

Durante il mese di giugno divenne chiaro che, malgrado il fatto che la maggior parte dei casi di neurite multipla si verificasse in pazienti di una certa età, potevano essere colpiti anche gruppi di età piú giovane. I medici che sapevano dei casi di neurite multipla diventavano sempre piú irritati quando ricevevano il materiale promozionale inviato dalla Grünenthal. Il centro di vendite di Düsseldorf riferí: "Quasi tutti i medici ci rimproverano di non essere piú prudenti nelle nostre lettere circolari e nei foglietti illustrativi acclusi alle confezioni malgrado la convinzione dei medici che molti aspetti del Contergan non sono ancora stati chiariti."

Nel frattempo, la sezione ricerche della Grünenthal cercava di riprodurre la neurite multipla nelle cavie, ma invano. A questo proposito il dottor Mückter ebbe alcune discussioni con il dottor Simon, il neurologo, e il professor Schimert a Monaco. Entrambi fecero notare al dottor Mückter che l'etichettazione del Contergan era inadeguata e che i fabbricanti dovevano chiarire che il farmaco non era indicato per un uso prolungato. Il dottor Mückter citò i risultati negativi degli esperimenti condotti sulle cavie; ma il professor Schimert dichiarò che non si potevano trarre conclusioni sul danno al sistema nervoso causato dal talidomide nell'uomo solo per il fatto che non si era riscontrato un danno simile du-

rante gli esperimenti con animali. Persino nei polli, che sono molto sensibili a simili effetti neurologici, è molto difficile dimostrare obiettivamente la parestesia. Il dottor Mückter visitò anche il neurologo, dottor Voss, e il professor Bay a Düsseldorf, e confermò che "ambedue consideravano obiettivamente la cosa e che evidentemente sono influenzati molto poco o nient'affatto dai nostri concorrenti."

La Chemie Grünenthal si mise anche in contatto con uno specialista di malattie allergiche, professor Max Werner, che acconsentí ad eseguire una serie di esami clinici di diversi casi. Arrivò alla conclusione che la neurite multipla da Contergan non poteva essere in nessun caso di natura allergica.

L'azienda di Stolberg ebbe piú fortuna con la collaborazione con il dottor Winzenried di Amburgo, un vecchio amico del dottor Sievers. Il suo articolo *A proposito dei disturbi del sonno* fu infine accettato dalla "Medizinische Klinik" e pubblicato il 16 giugno. L'autore sottolineava particolarmente la sicurezza del farmaco che egli affermava essere stata dimostrata da un caso di tentato suicidio compiuto da una donna di quarant'anni che aveva preso 140 compresse di Contergan Forte. "La paziente dormí profondamente per dieci ore e poi rimase in uno stato di sonnolenza per altre sei ore. Non è stato osservato nessun disturbo della respirazione o della circolazione..."

La descrizione corrisponde malamente a ciò che era realmente accaduto. La paziente in questione fu trasferita immediatamente dalla clinica psichiatrica del dottor Winzenried alla clinica neurologica in quanto il suo caso era stato giudicato grave. Nella clinica neurologica le fu praticata la lavanda gastrica e le fu somministrato lo stimolante per la circolazione Cardiazol. Il numero di 140 compresse non fu mai controllato e in questo caso il dottor Winzenried si fidò esclusivamente delle informazioni dategli dalla paziente. La donna riuscí a suicidarsi un anno dopo.

Winzenried aveva anche affermato nel suo articolo che il Contergan si era rivelato efficace e sicuro persino dopo un periodo di somministrazione di tre anni, e che fra i 200 pazienti trattati ogni notte per oltre un anno non era stato osservato nemmeno un caso di neurite multi-

pla. In questa specifica indagine non fu effettuata alcuna registrazione. I pazienti non venivano esaminati sistematicamente dal dottor Winzenried, e nemmeno interrogati da lui. Il direttore della clinica, il professor Burger-Prinz rivelò inoltre in una lettera al Ministero degli interni del Land Nordrhein-Westfalen il 29 maggio 1961 che ai pazienti non fu mai dato il Contergan ininterrottamente per oltre quattro o sei settimane. Quando fu interrogato se egli aveva mai preso personalmente il Contergan, Winzenried testimoniò davanti alla corte di Aquisgrana di aver preso il farmaco una sola volta, ma che si era astenuto da qualsiasi successivo esperimento poiché l'indomani aveva avvertito un certo prurito sulla pelle e una costipazione. Winzenried disse inoltre che il giorno successivo alla pubblicazione del suo articolo aveva osservato un caso di neurite multipla causata dal Contergan. Verso la fine di agosto aveva osservato diversi casi che egli aveva segnalato alla Chemie Grünenthal. Malgrado ciò la società di Stolberg continuò a usare le ristampe dei suoi articoli a scopi pubblicitari, come prova contro l'azione neurotossica del talidomide.

L'8 giugno il dottor Nowel della Chemie Grünenthal ebbe una riunione con il Consigliere Privato del Ministero degli interni a Düsseldorf, dottor Hans Tombergs. Il dottor Tombergs rimproverò aspramente la Grünenthal di non aver tenuto il ministero al corrente in modo adeguato. Egli si risentì anche dello "strano atteggiamento della ditta" nel formulare la domanda per sottoporre il farmaco al controllo della prescrizione. Il dottor Tombergs espresse l'ipotesi che queste "manipolazioni erano intese a scaricare ingiustamente la responsabilità di aver presentato troppo tardi la domanda al ministero." In quell'occasione il dottor Nowel dovette ammettere che aveva ricevuto informazioni incomplete dalla direzione. Il dottor Nowel descrive questo incontro indubbiamente sgradevole nel suo rapporto:

> Contrariamente a tutte le nostre visite precedenti, l'atmosfera era fredda se non addirittura gelida sin dall'inizio dell'incontro. [...] Tanto per cominciare, il dottor Tombergs osservò che il numero molto maggiore di effetti collaterali che nel frattempo erano venuti a sua conoscenza, nonché la lettera circolare inviata ai medici citata dal dottor Voss, rappresentavano la "conferma che non avevamo assolutamente tenuto al corrente il ministero sul problema del Contergan."

Durante la conversazione che seguí e che durò circa un'ora, il dottor Nowel cercò disperatamente di difendere la sua società e di tranquillizzare Tombergs. Assicurò al dottor Tombergs che le prime lettere fra il dottor Voss e la Chemie Grünenthal riguardanti la neurite multipla risalivano all'autunno 1960. Il dottor Nowel continuò:

Di ritorno dall'incontro con il dottor Tombergs fu fatta una ispezione dello schedario nonché dei documenti del dottor Sievers in seguito alle allusioni su una corrispondenza esistente fra la Grünenthal e il dottor Voss. *Risultato spiacevole.* Uno scambio di lettere era infatti avvenuto durante il periodo ottobre-dicembre 1959. Nella sua prima lettera il dottor Voss aveva fatto notare che si poteva diagnosticare la neurite multipla nei pazienti che avevano fatto un uso prolungato di Contergan.

Il dottor Nowel era furibondo con la direzione della società.

Un modo simile di considerare responsabile delle trattative con i ministeri un rappresentante insufficientemente informato significa minare sia la reputazione della ditta che quella dello stesso rappresentante.
Va sottolineato che gli effetti di un eventuale ricorso sotto certi aspetti saranno incalcolabili.

Oltre al suo rapporto scritto, il dottor Nowel protestò anche verbalmente con il suo superiore Leufgens, e disse che "personalmente si sentiva sconfessato." Leufgens rispose: "Questo problema non coinvolge il buon nome di un collega. L'unica cosa che ci interessa in questo caso è la ditta."

Un venditore riferí a Stolberg il 14 luglio di un medico che aveva una serie di pazienti colpiti da neurite multipla. Questo medico era particolarmente preoccupato poiché "recentemente aveva avuto un paziente che era stato colpito da grave parestesia. Oltre a ciò, aveva sviluppato uno stato di depressione che era finito con un tentativo di suicidio."

Un numero sempre crescente di ospedali che in passato avevano impiegato il Contergan rifiutarono di continuare a usare quel farmaco e le vendite rivelarono una decisa tendenza a diminuire. Mentre il fatturato di maggio aveva dato un guadagno netto di DM 1 373 806 le vendite erano scese in luglio a DM 1 088 647. Continuavano

ad apparire articoli ostili. Un articolo intitolato *Neurite multipla dopo il Contergan* del dottor Becker fu pubblicato sulla rivista "Der Nervenarzt." In esso si affermava:

> Ad ogni modo non vi è piú alcun dubbio che il Contergan Forte produce una "neurite multipla tossica" che sicuramente non dipende il piú delle volte da fattori come la predisposizione o da altri fattori esogeni, e questa malattia può persino svilupparsi, non come conseguenza di un dosaggio eccessivo, ma evidentemente dopo un periodo di tempo relativamente breve di somministrazione di dosi giornaliere apparentemente innocue.
> Nella misura in cui siamo stati in grado di controllare i nostri pazienti dobbiamo supporre un danno permanente.

Conclusioni analoghe si possono trovare nell'articolo del dottor Voss che apparve sulla "Münchener Medizinische Wochenschrift." E infine, durante lo stesso mese, il tema fu trattato da C. J. Rübsaam sulla rivista medica olandese "Nederlands Tijdechrift vor Geneeskunde" del 22 luglio.

Ora una cerchia sempre piú ampia di medici e di scienziati stava perdendo la fiducia nella ditta. Una lettera del professor Laubenthal alla sede centrale del 12 luglio può essere considerata tipica in quanto esprime il risentimento avvertito da molti esponenti della professione medica in quel periodo:

> Ci sembra ancora piú notevole che la Grünenthal si riferisca ai sintomi della neurite multipla nella lettera circolare del 7 aprile, insinuando che questi sintomi sono di natura transitoria e che scompariranno poco dopo l'interruzione della somministrazione del farmaco; ciò è assolutamente in contrasto con i nostri risultati. Siamo dell'avviso che tutto ciò è cosí assolutamente inconciliabile con le osservazioni che vi abbiamo segnalato che [...] non riteniamo che sia garantita una obiettiva collaborazione futura con voi, e dobbiamo ritenere che voi e la vostra ditta in realtà considerate la nostra collaborazione priva di ogni valore...
> Mi rammarico sinceramente che la vostra azione abbia reso impossibile una collaborazione fiduciosa da parte mia.

In luglio, il rischio dei procedimenti legali aumentò e l'ufficio legale fece enormi sforzi per sistemare tutte le questioni fuori dal tribunale. Gli avvocati della Grünenthal scrissero: "Ad ogni modo dobbiamo riconoscere che il problema riguardante gli articoli che parlano di tossicità cronica può costituire un punto debole." Il memorandum continua cosí:

Ad ogni modo le nostre argomentazioni [...] non potrebbero essere soddisfacenti sul perché non abbiamo effettuato certe modifiche nei foglietti illustrativi allegati alla confezione [...] fino al settembre 1960. Fino a quella data è stato detto, fra le altre cose: "Chimicamente questa acidimide N-ftalilglutamica che è a vostra disposizione sotto il nome di Contergan e di Contergan Forte, è un sedativo e un sonnifero efficace, insapore e atossico." È ovvio che saremo accusati di aver contribuito all'omissione di qualsiasi tipo di avvertimento nell'inserto allegato alla confezione, nel caso che un paziente abbia preso il Contergan fra il maggio e il settembre 1960 e abbia in seguito a ciò sviluppato una neurite multipla.

Per quanto riguarda la modifica sugli inserti allegati alla confezione, nel novembre 1960 von Veltheim fece notare che in un eventuale futuro processo la controparte avrebbe potuto sostenere che la modifica dell'inserto avrebbe dovuto essere annunciata sulla stessa confezione, poiché un paziente che compera il farmaco da molto tempo non bada piú agli inserti...

Dobbiamo anche tener presente che gli esperti medici solleveranno gravi dubbi sull'ultima frase in cui si dice che le reazioni allergiche scompaiono immediatamente dopo aver smesso di prendere il farmaco.
Tuttavia, l'inserto allegato alla confezione dell'aprile 1961 potrebbe essere considerato un passo indietro in quanto l'avvertimento sugli effetti collaterali che fino a quel momento erano stati citati sotto la voce "Nota" ora fu spostato nell'ampio paragrafo intitolato "Modo di azione e di tolleranza."
È chiaro che — concludono i legali — il rischio di un processo in merito alla nostra colpa è molto piú grande di quanto avessimo potuto prevedere all'inizio. In queste circostanze non ci sembra opportuno affrontare un processo su questo problema.

Tenendo conto di questo parere, la Chemie Grünenthal pagò per la prima volta una somma per evitare una discussione legale aperta al pubblico. Il 28 luglio 1961 il dottor Kersten-Thiele, un alto funzionario a Düsseldorf, ricevette la somma di DM 750.

Il nervosismo si diffuse rapidamente fra il personale della Grünenthal quando nel luglio di quell'anno si venne a sapere che la pungente, attiva e diffusissima rivista "Der Spiegel" aveva cominciato a rivolgere la sua attenzione al Contergan.

Persino il dottor Mückter, che fino alla fine di giugno era stato una "roccia" sulla questione della prescrizione, cominciò ora a dubitare seriamente della possibilità di rimandare ulteriormente l'entrata in vigore della prescri-

zione obbligatoria. Durante una riunione della direzione il 14 luglio 1961 il dottor Mückter dichiarò: "Se io fossi medico, non prescriverei piú il Contergan. Signori, vi avverto. Non voglio ripetere ciò che è già stato detto in precedenza. Vedo grandi pericoli."

Per quanto riguarda le esportazioni, fu adottata un'accurata politica per non allarmare eccessivamente i partner stranieri, "ma," si dice nelle istruzioni per il reparto estero, "dobbiamo tener conto del fatto che gli effetti collaterali succitati saranno noti anche in altri paesi." Di conseguenza, le ditte che producevano il farmaco su licenza e i rappresentanti all'estero furono informati dei fatti a poco a poco e si procedette alla stampa di nuovo materiale pubblicitario.

Il dottor von Schrader-Beielstein, che era un sostenitore di una linea intransigente di condotta, fu sconvolto dal pessimismo di alcuni membri della direzione. "La bozza di un inserto piú rigoroso equivale ad ammettere la propria impotenza. Il dottor Mückter rovinerà la Chemie Grünenthal con questo testo," esclamò von Schrader-Beielstein.

Alla fine di luglio venivano ancora allegati alla confezione i vecchi foglietti illustrativi.

Nel frattempo i rappresentanti passarono momenti difficili. Uno di essi riferí: "La mia discussione con il dottor Zeh, il primario, è stata molto deprimente. Almeno all'inizio. Egli ha sostenuto idee piuttosto bizzarre e ha rimproverato aspramente sia me personalmente che la ditta... Il primario ha detto che avrebbe prescritto ciò che gli pareva e che non si riteneva affatto obbligato a informare la ditta quando cessava di impiegare un farmaco."

Il dottor Michael della Grünenthal si recò in visita alla clinica universitaria neurologica di Münster il 1° agosto nel disperato tentativo di ottenere l'appoggio del dottor Max Engelmeier per una dichiarazione favorevole sul talidomide. Il dottor Engelmeier aveva già avuto modo di constatare la neurite multipla da Contergan e rifiutò con fermezza.

Si era ancora in attesa di dichiarazioni favorevoli fatte da un gruppo di medici austriaci, Rett, Schober, Roth e Birkmeyer. Questi medici sostenevano ancora la si-

curezza del talidomide ed affermavano di non aver constatato nessun danno al sistema nervoso. Quando Rett pubblicò il suo articolo, lo mandò prima alla Chemie Grünenthal per l'approvazione. In una dichiarazione al Ministero austriaco di assistenza sociale, il dottor Birkmeyer scrisse il 3 agosto:

Quanto alla questione succitata, vorrei dire che abbiamo sperimentato clinicamente il Softenon [nome austriaco del talidomide] in compresse e il Softenon Forte nel nostro reparto per tre anni e sei mesi. [...] Non abbiamo osservato disturbi al fegato e al quadro del sangue. Inoltre non sono stati osservati sintomi di neurite (multipla) con questo dosaggio.

Due settimane dopo il dottor Birkmeyer scrisse alla Chemie Grünenthal a proposito dei suoi esperimenti:

In questo caso, per quanto riguarda i disturbi osservati, ci troviamo di fronte a una neuropatia multipla tossica...
La mia opinione personale è che il Softenon, analogamente ad altri composti chimici, può causare danni neurologici tossici quando viene somministrato in dosi forti e per un periodo prolungato di tempo.

Infine bisogna aggiungere che il tipo di pazienti studiati da questi medici austriaci era costituito in larga misura da casi che avevano già disturbi nervosi o cerebrali. È chiaro che è difficile fare una diagnosi obiettiva di neurite multipla in casi del genere.

La vita intensa di quasi tutti i medici sovraccarichi di lavoro non consente loro di seguire continuamente la stampa medica, e cosí, il 18 agosto un rappresentante riferí quanto segue: "La maggior parte dei medici non sapeva nulla delle pubblicazioni critiche. Naturalmente non ho attirato l'attenzione di questi signori sulle stesse."

Le responsabilità di un fabbricante di farmaceutici in Germania furono molto bene indicate dall'ufficio legale come risulta da una lettera del 5 luglio indirizzata a Coles, il partner commerciale di Bruxelles.

In Germania, il fabbricante ha il dovere di informare il medico in modo obiettivo sui vantaggi e sugli effetti collaterali di un farmaco soggetto a prescrizione. La responsabilità dell'impiego di un simile farmaco verte sul medico. Tuttavia, se si trascura di fare ciò [...] il medico non ha piú alcuna responsabilità dell'impiego del farmaco e di conseguenza il fabbricante è responsabile degli eventuali danni.

In un altro memorandum, il rappresentante legale, dottor von Veltheim, ammoní:

> Quando per un motivo qualsiasi non viene comunicata la necessità che un prodotto, che evidentemente ha danneggiato la salute, sia sottoposto alla prescrizione obbligatoria, l'intera responsabilità nonché il risarcimento spettano al produttore...
> È risaputo che non siamo riusciti ad avere una sola pubblicazione in campo neurologico in grado di confutare le osservazion degli autori citati [cioè i cinque articoli critici pubblicati da Scheid, Frenkel, Raffauf, Voss e Becker].

Il dottor von Veltheim era in stretto contatto con Jahnke, il detective privato, che mandava regolarmente i suoi rapporti su medici e pazienti danneggiati. Durante il mese di agosto, Heinz Gehde, il funzionario governativo di Düsseldorf che aveva aspramente attaccato la Grünenthal, fu accuratamente sorvegliato.

Nel corso dello stesso mese furono risarcite parecchie persone danneggiate, con somme variabili fra DM 200 e DM 2 000. I pagamenti venivano addebitati a uno speciale "conto risarcimenti Contergan."

Il dottor Mückter ritrovò presto il suo coraggio, e durante una riunione interna il 31 agosto dichiarò che "finora il Contergan è il miglior sonnifero del mondo."

Il 1° agosto per tutti i farmaci che contenevano talidomide entrò in vigore la prescrizione medica obbligatoria nei Länder Nordrhein-Westfalen, Assia e Württemberg. Il 16 agosto la neurite multipla da Contergan per la prima volta fu portata alla conoscenza del pubblico profano, in seguito a un articolo pubblicato da "Der Spiegel." Evidentemente la Chemie Grünenthal riteneva troppo rischioso continuare a reclamizzare la "atossicità" del talidomide persino nei paesi meno sviluppati. In una lettera del 21 agosto indirizzata alla Astra SA in Argentina, la Grünenthal sollecitò la società a non impiegare piú espressioni come "non tossico" (*atoxico*) in considerazione della ormai ampia conoscenza degli effetti neurologici provocati dal farmaco.

Durante il settembre 1961 le segnalazioni di danni al sistema nervoso superarono la cifra di 2 400. Il vero numero fu tenuto nascosto ai rappresentanti delle ditte produttrici del farmaco su licenza negli Stati Uniti, in Inghilterra e in Svezia durante una riunione che ebbe luogo a Stolberg il 4 e 5 settembre. Durante quella riunione,

gli inglesi riferirono di aver avuto circa 109 casi, mentre la Astra svedese fino a quel momento era venuta a conoscenza di un solo caso. Il 30 settembre fu pubblicato un nuovo articolo in cui si parlava di altri casi di neurite multipla, questa volta sul "British Medical Journal" che è molto diffuso sul piano internazionale. Grazie agli sforzi compiuti dalla Grünenthal per minimizzare il rischio e la gravità dei danni al sistema nervoso, molti farmacisti continuavano la vendita libera del Contergan malgrado l'obbligo della prescrizione.

Il 1° ottobre il dottor von Schrader-Beielstein, il dottor Sievers e il dottor von Veltheim riferirono che in sette Länder il farmaco poteva essere acquistato ancora liberamente, ma che fino a quel momento erano state avanzate ottantanove richieste di risarcimento. Di questi casi, quindici erano stati sistemati, compreso un caso all'estero. Per i quattordici casi verificatisi in Germania erano stati pagati complessivamente DM 32 013,45. Malgrado la situazione fosse grave, l'atteggiamento generale in quel periodo fu caratterizzato dall'ottimismo. La richiesta di introdurre l'obbligo di prescrizione aveva fatto una buona impressione presso molti medici e si ricominciò a sperare in tempi migliori.

Il dottor Frenkel, che era considerato il nemico piú pericoloso della società, fu sorvegliato in modo particolare. Si fece ricoverare una donna nella clinica del dottor Frenkel col pretesto che soffriva di neurite multipla da Contergan. Essa non fu in grado di riferire nulla di scorretto nel comportamento del neurologo che avrebbe potuto essere ritorto contro di lui.

Durante il mese di ottobre, la Grünenthal cominciò a preoccuparsi in misura crescente degli aspetti legali dei danni causati dal talidomide. Ora furono fatti seri tentativi di rendere obbligatoria la prescrizione medica in tutti i Länder. Si raccolsero inoltre rapporti positivi medico-legali rilasciati da dottori e scienziati animati da spirito di collaborazione, rapporti riveduti in modo tale da poter essere usati in eventuali futuri procedimenti legali. Furono anche svolte intense ricerche nella letteratura legale per trovare eventuali precedenti, ma si scoprí che fino a quel momento nessun tribunale tedesco aveva mai pronunciato una sentenza in un caso analogo.

La collaborazione fra la Grünenthal e certi medici e

scienziati non era molto soddisfacente. Il professor Laubenthal si lamentò con il professor Scheid in una lettera del 3 ottobre: "Tuttavia, sono fortemente contrario che simili casi vengano deliberatamente indirizzati dalla Grünenthal a una clinica tedesca del Nord, quando le stesse persone in questione non hanno notato nessun danno in seguito alla somministrazione del Contergan. Il comportamento di questa società è sotto molti aspetti estremamente strano e bizzarro."

Le informazioni date ai partner commerciali all'estero variavano notevolmente, a seconda di ciò che si pensava fosse la conoscenza del fenomeno nella zona in questione. Nella pubblicità generale per il talidomide in Africa occidentale il farmaco era ancora descritto come completamente innocuo. Alla fine di novembre la società era a conoscenza di circa 3 000 casi di danni al sistema nervoso.

In una nota del 19 aprile 1962 von Veltheim valutò che circa 4 000 persone al massimo stavano soffrendo di disturbi al sistema nervoso nella Repubblica Federale, e che la Chemie Grünenthal doveva rendersi conto dell'eventualità che le richieste di risarcimento salissero a un totale di circa 12 milioni di DM. Secondo alcuni specialisti tedeschi, il numero valutato di persone colpite dato dal dottor von Veltheim era di gran lunga inferiore alla realtà. Il professor Lenz pensava che un totale di circa 40 000 persone fosse piú vicino alla verità.

Ma il peggio doveva ancora venire. Cominciarono ad affluire segnalazioni di un effetto di gran lunga piú devastante — la nascita di bambini deformi da parte di madri che avevano preso il talidomide durante le prime fasi della gravidanza.

4

NEONATI AL TALIDOMIDE: LA CHEMIE GRÜNENTHAL RITIRA IL FARMACO

Nell'ottobre 1960 il dottor W. Kosenow e il dottor R. A. Pfeiffer, membri della direzione dell'Istituto di Genetica Umana a Münster, mostrarono due neonati notevolmente deformati durante il congresso annuale di pediatria a Kassel. I due medici non avevano mai visto una simile combinazione di malformazioni in un unico neonato. Poiché le ossa lunghe delle braccia erano rimaste nane, le braccia erano cosí corte che le mani sembravano spuntare quasi direttamente dalle spalle. Le gambe erano meno deformate, ma mostravano malformazioni analoghe. Un notevole emangioma (anormalità dei vasi sanguigni della pelle) sfigurava i volti di entrambi i bambini e inoltre uno di essi aveva una stenosi duodenale (restringimento della prima parte dell'intestino tenue). Durante quel congresso il quadro della malformazione fu considerato una nuova sindrome clinica.

Questo tipo di malformazione delle estremità è noto come focomelia (dal greco *phoke* = pinna e *melos* = arto). Non vi era alcuna notizia nella storia familiare dei due neonati che un fattore di ereditarietà avesse contribuito a determinare quella sindrome. La focomelia è normalmente cosí rara che pochi medici avevano mai visto un simile caso in passato. L'esibizione dei due neonati tuttavia non suscitò molta attenzione, cosa che retrospettivamente sembra sorprendente, poiché a quell'epoca in molte cliniche pediatriche in Germania occidentale si erano verificati parecchi casi di questa rara malformazione.

Un accenno alla reale frequenza di questo tipo di malformazione, osservato già prima dell'introduzione del talidomide, può essere trovato nella monografia intitolata *Deformazioni congenite delle estremità superiori* di Birch-

Jensen (Copenaghen, 1949). Questo materiale può essere considerato quasi completo per quanto riguarda le deformità delle estremità fra la popolazione danese. Vi si parla di un *unico* caso focomelico bilaterale, con tre dita ad ogni mano e una malformazione congenita al cuore. Questo caso isolato fu trovato durante un'indagine svolta fra una popolazione di 4 milioni di persone. Inoltre, nessun'altra ricerca ha portato alla scoperta che prima dell'introduzione del talidomide questo tipo di malformazione congenita fosse piú frequente in altri paesi, se non nella proporzione di un caso su oltre 4 milioni di persone.

Poiché ci si rendeva sempre piú conto che il talidomide poteva provocare gravi effetti collaterali negli esseri umani adulti (come abbiamo visto nei due capitoli precedenti), era naturale chiedersi se esso poteva colpire il feto quando il farmaco veniva preso durante la gravidanza. La prima indagine di questo genere segnalata alla Chemie Grünenthal sembra essere stata promossa dalla National Drug Company (una suddivisione della Richardson-Merrell) in una lettera del 23 febbraio alla quale il dottor von Schrader-Beielstein rispose in termini molto vaghi il 23 marzo 1961:

> Abbiamo letto con molto interesse il memorandum del dottor Stevenson, e vorremmo informarvi che personalmente non abbiamo nessuna esperienza per quanto riguarda il problema del Contergan, la gravidanza e il passaggio trasplacentale del Contergan nel feto. La nostra esperienza fino a questo momento in campo ginecologico è stata descritta nell'opera di Blasiu, e verrà ampliata in una seconda opera che sarà pubblicata quest'anno. Gli esperimenti condotti su animali per accertare il passaggio del Contergan ai feti possono essere forse molto preziosi, sebbene non crediamo che il farmaco possa esercitare alcuna influenza sul feto, a giudicare da quanto è risultato dagli esperimenti condotti su animali.

Malgrado non avesse alcuna informazione sugli eventuali effetti del talidomide sul feto, la Grünenthal aveva *specificamente raccomandato* l'uso del farmaco durante la gravidanza. (Lettera di accompagnamento del 1° agosto 1958.)

Durante il mese di luglio 1961 la Chemie Grünenthal dovette nuovamente affrontare la questione della sicurezza del talidomide durante la gravidanza. Questa volta il problema fu sollevato dal primario del reparto gine-

cologico dell'ospedale di Heilbronn. Il dottor Werner e il dottor Sievers risposero: "Sulla base delle esperienze finora raccolte possiamo affermare che non vi è alcuna prova che il Contergan passi la barriera placentale arrivando fino al feto."

Analogamente, Hypia, una rappresentante finlandese, inviò alla Grünenthal le seguenti domande formulate da un medico finlandese:

1. Il Softenon (nome finlandese del talidomide), quando viene somministrato alle pazienti, passa la placenta?
2. Se il farmaco passa attraverso la placenta fino all'embrione, può esercitare effetti dannosi sul bambino?
3. In quale parte dell'organismo si scompone il Softenon?

Il dottor Mückter diede le seguenti risposte ad ognuna delle tre domande:

A 1) sconosciuto.
A 2) improbabile.
A 3) evidentemente nel fegato.

Queste domande furono riprese successivamente nei "rapporti interni" dal dottor Werner. Chiese a von Schrader-Beielstein: "Qualcuna delle società che producono su licenza sta svolgendo indagini su queste domande?"

Il dottor von Schrader-Beielstein rispose: "No!"

Durante i primi mesi del 1961 la società di Stolberg fu informata di un certo dottor Davin Chou di Singapore che aveva impiegato con successo il talidomide nel trattamento di donne gravide. Non si comunicò alcun dettaglio circa la fase della gravidanza in cui era avvenuto il trattamento, il dosaggio impiegato o la frequenza della terapia. Infine, e ciò fu molto significativo, il breve rapporto si riferí soltanto agli effetti apparsi nelle donne gravide, e non si fece alcuna menzione degli eventuali effetti sui feti. Questa mancanza di un qualsiasi particolare specifico non impedí al dottor Werner di inviare una lettera circolare ai "collaboratori in tutto il mondo" in cui diceva: "In una clinica privata di Singapore il Softenon è stato dato a donne gravide che hanno sopportato bene il farmaco."

Anche se il corpo medico responsabile della Chemie Grünenthal avesse ignorato l'esauriente materiale già esistente sulla stampa medica, e di conseguenza anche se

non fosse stato a conoscenza degli eventuali rischi a cui era esposto il feto derivanti dal trattamento con quel farmaco durante la gravidanza, la sua attenzione fu attirata su questa eventualità da fonti estranee alla società, font che si riferivano in modo specifico al talidomide in almeno tre distinte occasioni: dalla Richardson-Merrell negli Stati Uniti in relazione alla richiesta della FDA di produrre le prove della sicurezza per il bambino non ancora nato, dal medico di Heilbronn; e infine dalla lettera di Hypia in Finlandia.

Durante il 1961 l'attenzione generale fu sempre più attirata dall'improvviso aumento di questo tipo di focomelia in Germania occidentale. Si dette inizio a una serie di studi in diversi centri di ricerche, da Lenz ad Amburgo, da Weicker a Bonn, da Wiedemann a Kiel e da Pfeiffer e Kosenow a Münster, ognuno dei quali svolse studi specifici. Alcuni medici supponevano che la causa fosse da attribuire alle particelle radioattive presenti nell'atmosfera prodotte dagli esperimenti con armi nucleari. Quando nel settembre 1961 Wiedemann presentò uno studio in cui descrisse ventisette casi verificatisi nella zona di Kiel, egli avanzò l'ipotesi che fra i tanti nuovi farmaci lanciati sul mercato vi fosse una sostanza chimica che potesse essere coinvolta. Tuttavia, Wiedemann era stato male informato quando gli era stato detto che nella zona di Brema non si era verificato nessun caso di focomelia, ed egli non ebbe possibilità di consultare le cifre relative del consumo di vari preparati chimici e la frequenza di queste malformazioni. Il dottor Widukind Lenz, che allora svolgeva la professione di pediatra ad Amburgo, aveva indagato per un certo periodo di tempo sulle possibili cause di queste curiose malformazioni. "Ero convinto che la causa doveva essere ricercata in qualche sostanza chimica venduta nelle drogherie o nei negozi alimentari," disse al dottor Nilsson, "e ho pensato per un certo periodo di tempo che poteva essere un detersivo."

Inizialmente i risultati di questi studi erano deprimenti e all'inizio di novembre Lenz arrivò alla conclusione che si potevano escludere i farmaci come causa delle malformazioni. "Non abbiamo finora trovato nessun farmaco nelle nostre cartelle cliniche che sia comune a tutti i casi," disse il dottor Lenz. Tutte le ri-

cerche avrebbero potuto interrompersi a quel punto. "Poi, un giorno la madre di un bambino deformato mi disse che aveva preso il Contergan durante la gravidanza. Cominciammo ad interrogare in questo senso le altre donne, e presto venimmo a sapere che la maggior parte di esse aveva preso questo farmaco. Il controllo delle ricette e delle schede mediche confermò ulteriormente la cosa."

Durante un congresso dei pediatri della Germania occidentale tenuto a Düsseldorf il 18 novembre, la conoscenza della misteriosa esplosione di focomelia era molto diffusa. Il dottor Lenz rivelò che aveva sperimentalmente attribuito queste malformazioni alla somministrazione di un diffusissimo farmaco, recentemente introdotto sul mercato. Dopo il congresso Lenz disse ad alcuni colleghi incaricati di raccogliere informazioni sulle cause della focomelia nelle cliniche universitarie di Düsseldorf, Bonn, Münster e Colonia, che il farmaco in questione era identico al Contergan, il nome commerciale tedesco del sedativo talidomide prodotto dalla Chemie Grünenthal GmbH di Stolberg. Il dottor Wiedemann e il dottor Kosenow erano stati informati dei sospetti di Lenz alcuni giorni prima. Durante il congresso Lenz affermò che era stato definitivamente in grado di accertare l'ingerimento di quello specifico farmaco durante l'inizio della gravidanza in quattordici dei ventuno casi di gravi deformità delle estremità. In tre casi molto probabilmente questo farmaco era stato preso, e per quanto riguarda un caso il dottor Lenz era stato informato dall'ospedale che era stato somministrato un altro sedativo blando, il Doriden (glutetimide). Ad ogni modo, da un controllo delle cartelle cliniche ospedaliere risultò che anche in questo caso alla donna era stato prescritto il Contergan e non il Doriden. Per quanto riguarda i rimanenti tre casi, non fu possibile accertare un eventuale consumo del farmaco sospetto. (Infatti, successivamente, si poté dimostrare virtualmente che il Contergan era stato somministrato anche in quei tre casi.) Il materiale originale raccolto dal dottor Lenz dovette essere considerato un forte indizio di un rapporto causale fra Contergan e focomelia.

Durante il congresso di Düsseldorf, il dottor Lenz dichiarò:

Sia come essere umano che come cittadino non posso assumermi la responsabilità di non rivelare le mie osservazioni. In considerazione delle incalcolabili conseguenze umane, psicologiche, legali e finanziarie, dopo essermi consultato con un pediatra e un farmacista, ho informato i produttori delle mie osservazioni, parlando loro della mia opinione personale che il farmaco dovrebbe essere immediatamente ritirato fino a quando la sua innocuità non sarà definitivamente accertata. [E aggiunse infine:] Ogni mese di ritardo nel ritirare il farmaco significa la nascita di forse cinquanta o cento bambini orribilmente mutilati.

Il 15 novembre 1961, prima della sua relazione a Düsseldorf, il dottor Lenz si era messo in contatto con il dottor Mückter, direttore medico dei laboratori di ricerca della Chemie Grünenthal, che diede l'impressione di essere poco interessato ad agire immediatamente in merito al Contergan, malgrado il fatto che il dottor Lenz non facesse alcun mistero della propria preoccupazione che ogni giorno di ritardo nel ritirare il farmaco equivaleva a un deliberato esperimento di teratologia umana (scienza che si occupa dell'induzione di malformazioni nel feto). Perciò Lenz inviò una lettera in cui si occupava del problema e che iniziava in questi termini:

Ieri, durante una conversazione telefonica con il vostro consigliere scientifico, dottor Mückter, vi ho informati di certe mie osservazioni. Data l'importanza che attribuisco a questa faccenda, ho invitato un collega a presenziare in veste di testimone alla conversazione. Poiché ho avuto l'impressione che il dottor Mückter non desse alla faccenda l'importanza che riveste invece secondo me, vorrei, a titolo di difesa, ripetere qui di seguito un breve riassunto delle mie osservazioni.

Segue il riassunto delle sue osservazioni, e poi la lettera termina cosí:

Naturalmente mi rendo pienamente conto che questi dettagli non costituiscono una prova completa di un rapporto eziologico fra il farmaco e le malformazioni. Ciò nonostante, un simile rapporto è concepibile. In considerazione delle incalcolabili conseguenze umane, psicologiche, legali e finanziarie di questo problema, secondo me è insostenibile attendere una rigorosa prova scientifica della dannosità o della innocuità, a seconda del caso, del Contergan. Ritengo necessario ritirare immediatamente il farmaco dal mercato fino a quando non sarà definitivamente dimostrata la sua innocuità come agente teratogenico nell'uomo.

Il dottor Lenz fu molto cauto sulla dimostrazione definitiva della teratogenità del Contergan. Ciò è compren-

sibile poiché una simile accusa significava correre notevoli rischi personali. Quando il dottor Lenz vide che la Grünenthal non agiva immediatamente, rese pubbliche le sue osservazioni durante il congresso di Düsseldorf. Il 20 novembre il dottor Lenz ricevette la visita di tre rappresentanti della Grünenthal nelle persone del dottor von Veltheim, del dottor von Schrader-Beielstein e del dottor Michael. Essi diedero l'impressione al dottor Lenz di essere piú interessati agli aspetti legali del problema che al materiale finora raccolto. Essi fecero anche capire che la Chemie Grünenthal poteva iniziare un'azione legale contro il dottor Lenz per difendere la reputazione della società. Tuttavia, in quell'occasione, fu deciso che l'articolo sarebbe stato discusso con le autorità sanitarie di Amburgo. Durante quell'incontro che ebbe luogo alle 14,30 del 20 novembre 1961, il dottor Lenz dichiarò: "Vi farò vedere il mio materiale e ve lo spiegherò dettagliatamente. Mi asterrò dal trarre conclusioni, lasciando a voi questo compito." I tre rappresentanti della Chemie Grünenthal si rifiutarono decisamente di ascoltare la spiegazione particolareggiata del materiale del dottor Lenz, ma insistettero invece perché consegnasse loro tutte le sue schede. Uno dei funzionari deplorò "la forma in cui le domande furono rivolte al dottor Lenz" dai rappresentanti della società. I dirigenti della Grünenthal dissero che l'articolo equivaleva a "uccidere un farmaco attraverso la diffusione di voci calunniose." Quando fu chiesto loro direttamente se la società intendeva ritirare il farmaco dal mercato, la risposta fu che non era prevista alcuna azione del genere.

Come risultato dell'incontro, le autorità sanitarie di Amburgo inviarono un telegramma al Ministero degli interni del Nordrhein-Westfalen a Düsseldorf, comunicando i particolari essenziali dei sospetti del dottor Lenz. Secondo la legge della Germania occidentale, la responsabilità legale delle attività della Chemie Grünenthal rientrava nella giurisdizione delle autorità della zona in cui la Grünenthal aveva la sua fabbrica. Lo stesso giorno dell'incontro con le autorità sanitarie di Amburgo, la Grünenthal inviò 66 957 copie di un volantino promozionale in cui venivano nuovamente sottolineati i vantaggi del Contergan: "Il Contergan è un farmaco sicuro."

L'indomani il dottor Lenz presentò una documenta-

zione dettagliata alla Chemie Grünenthal dalla quale risultò che nei suoi casi l'ingerimento di Contergan durante i primi mesi della gravidanza poteva essere dimostrato dalle cartelle cliniche degli ospedali. Lenz diede anche a von Veltheim e al dottor von Schrader-Beielstein fotocopie di tutte le sue cartelle cliniche, da cui erano stati cancellati i nomi. Lenz aveva provveduto a fare quelle cancellature perché temeva che le famiglie coinvolte avrebbero potuto subire pressioni eccessive.

Il dottor Lenz disse che "non vedeva alcuna possibilità di scagionare il Contergan dal sospetto (di causare le malformazioni) e che avrebbe ripetuto la stessa dichiarazione alle autorità sanitarie."

Il 21 novembre 1961 la Grünenthal si mise in contatto con il professor Schering e il dottor Winzenried per discutere le osservazioni del dottor Lenz. Entrambi i medici furono d'accordo sulla serietà scientifica del dottor Lenz. Winzenried sollecitò inoltre la ditta a ritirare il farmaco. Due giorni dopo l'ufficio medico-scientifico cominciò a preparare nuovo materiale pubblicitario per l' uso del Contergan in pediatria.

Il 24 novembre, alle 10, ebbe luogo un incontro al Ministero degli interni del Land Nordrhein-Westfalen in un'atmosfera di amarezza. Erano presenti funzionari del ministero, e i rappresentanti della Chemie Grünenthal, dottor Nowel e dottor von Schrader-Beielstein, nonché il dottor Lenz e un avvocato, Schulte-Hillen. I rappresentanti della Grünenthal arrivarono per primi. Quando il dottor Lenz arrivò piú tardi insieme all'avvocato, il dottor von Schrader-Beielstein chiese se Schulte-Hillen avrebbe rappresentato il dottor Lenz. L'avvocato rispose che non aveva nulla a che fare con il dottor Lenz ma che stava rappresentando solo se stesso poiché aveva avuto un bambino deformato. Von Schrader-Beielstein sollevò immediatamente le sue obiezioni contro la presenza dell'avvocato che fu costretto a lasciare la stanza. Fuori dalla stanza, il dottor Tombergs del ministero spiegò che le autorità dovevano essere molto caute in quella circostanza. Durante la conferenza che seguí, il dottor Karl sottolineò in modo particolare la gravità e le possibili implicazioni delle rivelazioni fatte dal dottor Lenz, e cercò di indurre la società a ritirare immediatamente il farmaco dal mercato. I rappresentanti della Grünenthal afferma-

rono di non avere alcuna autorità per farlo, ma che si sarebbero messi in contatto con i loro superiori durante l'intervallo della colazione per ricevere istruzioni sul da farsi. Dopo colazione, l'atteggiamento della società si inasprí notevolmente. I rappresentanti della Grünenthal espressero persino minacce dicendo che la società avrebbe potuto avanzare una richiesta di risarcimento se le autorità proibivano il farmaco. Poi chiesero che il dottor Lenz lasciasse l'aula. Dopo averlo fatto, essi dichiararono che la società era disposta a vendere le confezioni di Contergan accompagnate da un avviso speciale in cui si diceva "Da non prendere durante la gravidanza." Le autorità fecero notare che queste misure erano inadeguate, ma la Chemie Grünenthal non fu disposta a fare ulteriori concessioni. Tuttavia, le autorità erano certe che il sospetto delle terribili proprietà del Contergan sarebbe trapelato nella stampa profana e che l'opinione pubblica avrebbe cominciato ad esercitare una enorme pressione sulla società.

Durante una riunione interna a Stolberg, il 25 novembre, il dottor von Schrader-Beielstein dichiarò che a suo parere il ritiro del farmaco non poteva piú essere rimandato. Il dottor Mückter fu di parere opposto, malgrado fosse stato informato dalla società inglese produttrice su licenza del farmaco che un altro medico in Australia, del tutto indipendentemente da Lenz, aveva stabilito un possibile rapporto causale fra il talidomide preso durante la gravidanza e certe malformazioni. La tattica adottata dalla Chemie Grünenthal di rimandare una decisione ebbe fine quando il 26 novembre il giornale "Welt am Sonntag" rivelò la catastrofe al pubblico, con il titolo *Malformazioni causate da pillole — allarmante sospetto di un medico nei confronti di un farmaco distribuito in tutto il mondo.* La "Welt am Sonntag" riportò quasi tutti gli argomenti sostenuti dal dottor Lenz nella sua lettera alla Chemie Grünenthal del 16 novembre: "Ogni mese di ritardo nel prendere una decisione significa che nasceranno da cinquanta a cento bambini orribilmente mutilati." Il giornale ripeté anche la richiesta di Lenz secondo cui il farmaco doveva essere immediatamente ritirato. Continuò cosí: "Ritiro immediato del preparato! Finora non è stato ritirato! Questo monito, dettato dal senso di responsabilità di un medico, dovrebbe essere igno-

rato? È ora che le autorità intervengano, e senza perdere un minuto di tempo!"

Questo articolo della "Welt am Sonntag" rivelò per la prima volta la "bomba farmacologica" a un pubblico inorridito.

Lo stesso giorno la Chemie Grünenthal decise di ritirare il farmaco dal mercato. La sua decisione fu motivata, piú che dal danno effettivo, dalla paura della violenza dell'opinione pubblica che si sarebbe scatenata in seguito all'articolo apparso sulla "Welt am Sonntag." Il 27 novembre la Chemie Grünenthal scrisse alla Commissione farmacologica dell'Associazione medica tedesca: "Poiché gli articoli apparsi sulla stampa hanno minato la base della discussione scientifica, abbiamo deciso di ritirare immediatamente il Contergan dal mercato." In una lettera del 22 dicembre 1961, inviata alla società produttrice del farmaco su licenza in Giappone, si legge:

> A causa delle continue pressioni esercitate dal dottor Lenz sulle autorità sanitarie, e soprattutto in seguito alla campagna sulla stampa in Germania che temiamo possa scatenarsi, e che infatti si è già scatenata, siamo infine stati costretti [...] a ritirare il Contergan dal mercato il 25 novembre.

Il 27 novembre fu effettuato il ritiro del Contergan, e dietro esplicita richiesta del Ministero degli interni del Nordrhein-Westfalen, anche degli altri farmaci contenenti il talidomide.

Contemporaneamente il Ministero della sanità tedesco occidentale rilasciò una ferma ma prudente dichiarazione dicendo che vi erano sospetti che il Contergan fosse il fattore principale nel provocare la focomelia. Le stazioni della radio e della televisione e le prime pagine dei giornali diffusero immediatamente annunci in cui avvertivano le donne di non prendere il farmaco.

All'inizio del 1961 il professor Hans Weicker si stava già dando da fare per raccogliere informazioni dalla Clinica universitaria pediatrica di Bonn sull'improvviso aumento dei casi di focomelia. Weicker ricevette informazioni da cinquanta famiglie che avevano bambini che presentavano quelle malformazioni. Alle madri fu chiesto quali farmaci avessero preso durante la gravidanza. Il 22 per cento dichiarò di aver preso il Contergan du-

rante i primi mesi di gravidanza. Quando, il 18 novembre, Weicker venne a conoscenza delle conclusioni di Lenz, si mise nuovamente in contatto telefonico con quelle madri, e anziché chiedere quali farmaci avessero preso, egli citò i nomi di alcuni farmaci comuni presenti sul mercato, compreso il Contergan, e chiese se esse ne avessero preso uno di quelli citati. Il 70 per cento delle madri disse allora di aver preso il Contergan, mentre solo il 2 per cento delle madri facenti parte di un gruppo di controllo con bambini normali affermò di aver preso il Contergan. Il risultato dimostra chiaramente alcune delle difficoltà che accompagnano una simile indagine retrospettiva. Le donne avevano difficoltà a ricordare i nomi dei farmaci, ma quando si citavano loro determinati nomi, era piú facile identificare i farmaci presi.

Dall'altra parte dell'emisfero, il dottor William G. McBride, un giovane medico del Crown Street Woman's Hospital di Sydney in Australia, si trovò di fronte al suo primo caso di focomelia il 4 maggio 1961. McBride, che a quell'epoca aveva trentadue anni, aveva vinto una borsa di studio post-universitaria per studiare il salvataggio dei feti, le cause degli aborti fra il quarto e il sesto mese e l'effetto degli ormoni sull'aborto. Passando in rassegna le cartelle cliniche delle madri non riuscí a trovare una traccia che potesse spiegare la causa di queste malformazioni. Nel giro di tre settimane gli capitò un altro caso che presentava lo stesso tipo di malformazioni. Poiché McBride sapeva che questo tipo di malformazione era veramente molto raro, la nascita di due bambini colpiti da focomelia nel suo ospedale nell'arco di un solo mese lo colpí tanto da fargli pensare a qualche cosa di piú che a una semplice coincidenza.

McBride cominciò una serie di studi molto particolareggiati per trovare una causa esogena comune di queste malformazioni. Fortunatamente, entrambe le madri avevano visitato regolarmente la clinica ospedaliera, ed ogni medicina somministrata durante la gravidanza era stata segnata sulle cartelle cliniche. Da un esame piú approfondito risultò che in entrambi i casi era stato somministrato il Distaval (nome commerciale del talidomide nel Commonwealth) durante i primi mesi di gravidanza, quando è noto che l'embrione è molto sensibile ai disturbi dello sviluppo. Il dottor McBride aveva addirittura

svolto uno studio sul talidomide come farmaco per il trattamento della nausea nei primi mesi di gravidanza. Sebbene avesse forti sospetti che vi poteva essere un rapporto causale fra questo farmaco e la focomelia, disponeva di poco materiale a conferma di questa sua idea. Poiché dalla pubblicità risultava che quel farmaco era completamente innocuo, in quanto privo di qualsiasi tipo di tossicità, i suoi colleghi consideravano i suoi studi con molto scetticismo.

Nacque un altro bambino deforme — e ancora una volta da un controllo della cartella clinica della madre risultò che le era stato somministrato il Distaval. Ora McBride riuscí a convincere i suoi superiori dell'eventuale rapporto fra il sonnifero "completamente innocuo" e la focomelia; il farmaco, a partire dal maggio 1961, non fu piú somministrato nell'ospedale e si iniziarono le indagini sulle donne che avevano preso il farmaco.

Già in aprile McBride mise al corrente dei suoi sospetti i rappresentanti della Distillers in Australia. Le osservazioni del dottor McBride non arrivarono mai alla sede centrale — almeno la Distillers in Inghilterra afferma di aver sentito parlare per la prima volta dei casi australiani di focomelia in seguito a una visita fatta dai rappresentanti della società a McBride, dopo di che fu mandata una lettera a Londra che arrivò il 21 novembre 1961.

In ottobre e in novembre McBride si trovò di fronte ad altri tre casi dai quali risultava che le madri avevano preso il talidomide durante la gravidanza. Dopo che anche questi tre casi furono segnalati alla filiale della Distillers, e poiché la Distillers in Inghilterra era stata informata di osservazioni analoghe in Germania, la sede centrale decise di ritirare il talidomide dal mercato inglese il 27 novembre 1961. Il 6 dicembre 1961 le osservazioni del dottor McBride furono pubblicate sulla rivista "Lancet" e l'"Australian Medical Journal" pubblicò un articolo analogo il 23 dicembre.

Contrariamente alla Chemie Grünenthal che si vide costretta a ritirare il farmaco in seguito alla pressione esercitata dalla opinione pubblica, la direzione della Distillers mostrò un atteggiamento ben diverso nei confronti dei suoi consumatori in considerazione delle eventuali conseguenze. Ciò è dimostrato da una lettera dell'11

dicembre 1961, scritta dal consigliere medico della Distillers, dottor C. N. Brown.

Vi ringrazio per la vostra lettera del 5 dicembre in merito alle ragioni del ritiro del Distaval dal mercato.
Abbiamo deciso di agire in questo senso dopo aver ricevuto due rapporti, uno dall'Australia e uno dalla Germania, in cui ci si comunicava che la deformità fetale era probabilmente da attribuire alla somministrazione del farmaco durante i primi mesi di gravidanza. Questi rapporti ci furono inviati da fonti commerciali nei paesi interessati, e la documentazione in nostre mani è ancora incompleta. Tuttavia, il tipo di deformità nei sei casi verificatisi in Australia e negli otto casi verificatisi in Germania, presenta le stesse caratteristiche, e cioè si tratta di deformità delle estremità. Inoltre, i sei casi australiani presentavano anche una atresia duodenale. Non è ancora stato possibile accertare quali altri farmaci fossero stati presi durante il periodo in questione, ma ci siamo resi conto che la coincidenza di un simile effetto, anche se allo stadio attuale è poco piú di un'ipotesi, era cosí grave che non ci rimaneva altro da fare che ritirare immediatamente il farmaco.

Durante una riunione tenutasi il 7 dicembre fra la Grünenthal e la Distillers, i rappresentanti parlarono ancora una volta di riprendere la produzione del Contergan l'11 dicembre 1961. Il dottor Dennis Burley della Distillers scrisse al dottor Struthers al Southern General Hospital di Glasgow:

Mi rendo conto che anche se è dimostrato che il Distaval può provocare malformazioni congenite, difficilmente compromette l'uso che ne fate voi, e questo ci permetterebbe di reintrodurre entro breve tempo il Distaval in modo limitato negli ospedali. Se lo faremo dipenderà sotto certi aspetti dagli esposti fatti sia a questa società che alle riviste mediche. Ma sono sicuro che concorderete con me sul fatto che non è indicato mettere a disposizione di tutti il farmaço in quanto non si sarebbe piú in grado di stabilire chi lo consuma e chi no.

Durante il 1961, il dottor A. L. Speirs della Stirling Royal Infirmary and Falkirk and District Royal Infirmary aveva avuto dieci casi di bambini nello Stirlingshire che presentavano malformazioni alle estremità. In settembre, il dottor Speirs cominciò ad analizzare questi casi per trovare un fattore comune come eventuale causa. I risultati furono riportati dal "Lancet" il 10 febbraio 1962:

Il verificarsi di cosí numerosi casi di una sindrome molto rara in un'area cosí ristretta assunse proporzioni di un'epidemia e ov-

viamente la cosa doveva essere attribuita a qualche fattore dannoso. Poiché la gemmazione delle estremità normalmente avviene fra la sesta e la settima settimana e si conclude verso l'ottava settimana, questo fattore doveva essere operativo in quel periodo. Le madri furono interrogate in modo particolare sull'eventualità di una esposizione a radiazioni, sull'alimentazione, sulle infezioni contratte e sulle medicine prese. Tutto questo non diede risultati positivi.

Con l'annuncio del ritiro del talidomide furono iniziate immediatamente altre ricerche sebbene diverse madri negassero di aver ingerito farmaci durante i primi tre mesi di gravidanza. Si procedette su tre direttive. In primo luogo, ci si mise in contatto con tutti i medici di famiglia. In secondo luogo, si visitarono le madri e si mostrarono loro compresse di entrambi i tipi di talidomide per vedere se riuscivano a ricordare di averle prese. E infine, con il permesso dei medici di famiglia, ci si mise in contatto con il funzionario del consiglio esecutivo locale, ed egli acconsentí che il suo personale cercasse le prescrizioni di quell'anno per la sua zona. Con questo metodo si sperava di ottenere la prova documentata dei farmaci prescritti, il dosaggio e le date in cui furono somministrati.

Speirs continua a descrivere i risultati della sua indagine:

Fu accertato che di quelle dieci madri otto presero il talidomide durante la gravidanza. Una prese un sedativo di cui non si conosce la natura, e in un caso non vi è alcuna prova che la madre avesse preso medicine del tutto. Tuttavia, divenne presto chiaro durante l'indagine che le affermazioni delle pazienti o del medico che non era stato preso il talidomide non potevano necessariamente essere accettate. In considerazione di questo fatto, è pur sempre possibile che le due madri di cui non si aveva alcuna prova abbiano effettivamente preso questo farmaco.

In Germania durante il periodo successivo al ritiro la Chemie Grünenthal cercò con tutti i mezzi di minimizzare l'effetto della catastrofe. Gli scienziati, i medici e i farmacisti che non si conformarono alla linea di condotta ufficialmente adottata dalla Grünenthal furono tacciati di "demagoghi," "facinorosi," "opportunisti" o "fanatici." In un memorandum del 27 dicembre 1961 l'attacco al dottor Lenz continuò nei seguenti termini:

Considerando gli innumerevoli traumi psichici prodotti dall'intervento del dottor Lenz al dibattito e in misura ancora maggiore dai rapporti sensazionali della stampa scandalistica irresponsabile, non posso considerare responsabile il comportamento del dottor Lenz. Ciò che Goethe una volta disse calza sia per lui che per il dottor Frenkel: "Gli idioti e gli intelligenti sono entrambi innocui

allo stesso modo. I tonti e quelli con una mezza istruzione che capiscono solo le verità a metà sono gli unici pericolosi!"

Quando il dottor T. Jones e il dottor R. T. Stormont della Richardson-Merrell, e il dottor L. Mitchell della Frank W. Horner Ltd. (Canada) si trovarono in visita a Stolberg il 1° dicembre 1961 per prendere misure di sicurezza, il modo con cui la Chemie Grünenthal cercò di distorcere i fatti e di gettare certi sospetti sul dottor Lenz risulta dal rapporto di Leonard Mitchell (della Frank W. Horner Ltd.) scritto il 19 dicembre 1961. In una nota a piè di pagina si legge quanto segue:

Il dottor Lenz svolge la sua attività presso la clinica pediatrica universitaria di Amburgo, e da molto tempo si interessa di genetica. Suo padre fu un famoso e noto genetico ai tempi del nazismo poiché aveva "dimostrato" la validità del concetto della razza superiore su basi genetiche. Egli segnalò per la prima volta i suoi sospetti alla Grünenthal il 16 novembre, ma non era disposto a fornire ulteriori dettagli sui casi cui si era trovato di fronte. Egli voleva semplicemente che essi ritirassero immediatamente il farmaco dal mercato, e si suppone che egli abbia detto alla Grünenthal di aver avuto una "visione" secondo cui la causa di tutte quelle deformità era attribuibile al Contergan. [...] Sebbene fosse intenzione della Grünenthal di inviare una lettera di avvertimento, e sebbene le autorità locali sanitarie (della Renania) avessero confermato che ciò era tutto quello che si doveva fare, il furore scatenatosi sulla stampa assunse presto proporzioni cosí violente che la Grünenthal si rese conto di non avere altra scelta che quella di ritirare il prodotto dal mercato fino a quando la questione non fosse stata risolta.

In un memorandum scritto nel gennaio 1962, il dottor Werner riferisce di essere riuscito a ingaggiare un giornalista specializzato in questioni mediche. Durante un congresso che avrebbe dovuto aver luogo di lí a poco, questo giornalista avrebbe dovuto "influenzare la stampa a nostro favore." Egli doveva scrivere articoli per i quotidiani e per le riviste tecniche per "promuovere" e "indirizzare" le notizie diffuse.

Nel rapporto mensile interno del febbraio 1962 della Grünenthal si può leggere:

Durante una consultazione congiunta con i capi del settore nazionale (Winandi) fu deciso che tutti i medici, e soprattutto quelli la cui posizione permetteva loro di influenzare l'opinione pubblica, e che facevano affermazioni critiche, dovevano essere persuasi con i mezzi piú convincenti possibili a cambiare idea o almeno ad assumere un atteggiamento neutrale.

È estremamente importante che il nostro ufficio PR in futuro faccia maggiori sforzi rispetto al passato per tenersi in stretto contatto con gli scienziati importanti e gli esponenti dell'opinione pubblica.

Dopo la pubblicazione dei primi articoli di Lenz, di McBride e di Speirs nel "Lancet," cominciarono ad arrivare da tutte le parti del mondo rapporti di osservazioni analoghe. Il rapporto tra il talidomide e i neonati malformati divenne un fatto acquisito, riconosciuto dagli scienziati e dalle autorità preposte al controllo dei farmaci in tutti i paesi sviluppati.

Si scoprí un'altra importante traccia quando, durante i mesi di febbraio e marzo 1962, il dottor Somers della Distillers riuscí a provocare nei conigli malformazioni analoghe a quelle osservate nell'uomo. Questo naturalmente costituiva un fortissimo argomento contro la tesi sostenuta dalla Grünenthal che "la questione delle malformazioni è ancora relativamente aperta." Pertanto, il dottor von Schrader-Beielstein, in una lettera del 21 marzo, propose alla società di non pubblicare questi risultati per il momento. Tuttavia, la società britannica non ne tenne conto. Durante lo stesso periodo ci si cominciò a preparare contro eventuali procedimenti giudiziari. Il legale della Chemie Grünenthal scrisse il 4 aprile 1962: "Riassumendo, vi sono forti probabilità che perderemo la maggior parte dei procedimenti legali civili intentati contro di noi."

Il dottor von Veltheim sottolineò questo fatto in un memorandum interno: "Le misure per quanto riguarda coloro che sono stati colpiti dal Contergan devono essere accompagnate da 'pubbliche relazioni' intense, ma molto accurate e discrete che mettano delicatamente la posizione della Grünenthal nella miglior luce possibile agli occhi della stampa medica e commerciale."

Uno dei pochi della Chemie Grünenthal che era personalmente coinvolto nello sviluppo del talidomide e che esprimeva profonde preoccupazioni in merito era il dottor Keller. "Quando venni a sapere la cosa (che si sospettava che il talidomide provocasse le malformazioni) fui colto da un terribile choc. Mi sentii come un conducente di autobus che ha investito un gruppo di bambini uccidendone e ferendone molti."

In Germania occidentale la notizia del sospetto che il

talidomide potesse causare la malformazione arrivò indubbiamente alla stragrande maggioranza della popolazione. Le notizie riportate dai mezzi di comunicazione di massa tuttavia non raggiunsero tutti, come hanno dimostrato alcuni casi di nascite di bambini deformati. Molte donne ebbero bisogno di un prolungato trattamento psichiatrico dopo la nascita dei figli malformati, e ci fu anche un certo numero di suicidi.

Nel periodo in cui il talidomide venne ritirato in Germania, migliaia di neonati malformati erano venuti alla luce in tutto il mondo.

5

I RISULTATI DELLA VIGILANZA: IL TALIDOMIDE NEGLI STATI UNITI

Il 12 settembre 1960, la Richardson-Merrell Inc. inoltrò il materiale relativo alla domanda di registrazione del talidomide alla Federal Food and Drug Administration degli Stati Uniti, ma non riuscí a convincere i funzionari che il prodotto era sicuro, soprattutto durante la gravidanza. Malgrado ciò, continuò a sforzarsi di ottenere attestati positivi dai ricercatori clinici di tutti gli Stati Uniti perché la FDA concedesse la registrazione; la loro campagna è illustrata in un manuale intitolato *Kevadon-Hospital Clinical Program.* ("Kevadon" fu il nome usato dalla società Merrell nel Canada per il farmaco.) Questo *Program* fu impiegato durante la riunione con i dipendenti della società, riunione organizzata dalla ditta il 25-26 ottobre 1960:

Il manuale spiegava che "gli obiettivi del Kevadon Hospital Clinical Program sono di triplice natura":

1. Contattare le cliniche universitarie [...] e i direttori dei reparti di chirurgia, medicina, anestesiologia e ostetricia-ginecologia, allo scopo di vendere loro il Kevadon e provvedere a forniture cliniche.
2. Raccogliere eventualmente una serie di rapporti clinici sulle indicazioni del Kevadon, cosí come vengono applicate nei diversi reparti di un ospedale.
3. Perfezionare e sviluppare nel miglior modo possibile una presentazione dettagliata in vista di una introduzione su scala nazionale del Kevadon.

Poi il manuale passa alle istruzioni "su come infuenzare le persone":

Contattando i vostri medici

Quando contattate i medici che avete prescelto, è consigliabile iniziare con il direttore del reparto, e se avrete successo — molto bene. Tuttavia, indipendentemente dal fatto che riusciate a vendere il prodotto al direttore, potete anche mettervi in con-

tatto con un'altra persona influente del reparto; fatelo ad ogni buon conto...

Il tipo di materiale clinico che la Richardson S. Merrell Co. stava cercando di ottenere è chiaramente illustrato nel paragrafo intitolato:

Una parola di prudenza

Ricordatevi che questi non sono studi frutto di ricerche cliniche *basilari.* Abbiamo inequivocabilmente accertato la sicurezza, il dosaggio e l'utilità del Kevadon in base agli studi di laboratorio e agli studi clinici sia all'estero che negli Stati Uniti. Questo programma è destinato ad essere *confermato* su vasta scala per la sua utilità per un gran numero di pazienti ricoverati negli ospedali. Se grazie al vostro lavoro riuscite ad ottenere le cartelle cliniche dei pazienti, comunicazioni personali o studi pubblicati, tanto meglio. Ma lo scopo principale è quello di promuovere studi locali i cui risultati saranno diffusi fra il personale dell'ospedale. Potete assicurare i vostri medici che non devono comunicare i risultati se essi non desiderano farlo, ma che noi naturalmente vorremmo conoscere i loro risultati. Ricordatevi di dire loro che noi possiamo inviare loro moduli su cui scrivere i loro rapporti o inviare lettere di sollecito, ma che queste ultime sono strettamente lettere di sollecito e che essi non sono obbligati a rispondere. I loro rapporti o i loro nomi non saranno usati se essi non ci avranno prima espressamente autorizzati a farlo.

All'inizio dei vostri colloqui non siate misteriosi — mettete le carte in tavola. Dite al medico che secondo i piani attuali il Kevadon dovrebbe essere venduto all'inizio del 1961. Informatelo delle ricerche cliniche basilari sul Kevadon che sono state eseguite. Non lasciatevi trascinare a vendere un programma di ricerche cliniche basilari [sic] anziché il Kevadon. *Fate appello all'ambizione del medico — noi pensiamo che egli sia abbastanza importante da essere prescelto per essere uno dei primi ad usare il Kevadon in questa parte del paese.*

La Richardson-Merrell scrisse alla Grünenthal a proposito della introduzione del talidomide in data 4 gennaio 1961: "Probabilmente avete già sentito dalla Merrell che la FDA ha rimandato l'autorizzazione ad introdurre il farmaco in quanto esige ancora ulteriori documentazioni sulla sua tossicità."

Durante quello stesso mese von Schrader-Beielstein e Leufgens andarono in Inghilterra e colsero l'occasione per criticare il loro partner inglese per aver messo sulle loro etichette un avvertimento sulla neurite multipla. "L'esplicito riferimento alla neurite multipla in considerazione dell'importanza mondiale del K 17 [nome in codice del talidomide] non ci è affatto gradito." Leufgens e von Schra-

der-Beielstein sottolinearono la possibile influenza negativa che una simile politica poteva avere sulla richiesta di registrazione del nuovo farmaco che in quel periodo era al vaglio della FDA negli Stati Uniti.

La dottoressa Kelsey cominciò ad avere i primi sospetti quando venne a conoscenza delle segnalazioni di neurite periferica, pubblicate da Leslie Florence sul "British Medical Journal." In un memorandum conservato negli archivi della Food and Drug Administration del 23 febbraio si legge:

> Il dottor Murray telefonò (alle 9.03) per chiedere a che punto era la pratica del Kevadon. Gli spiegai che eravamo preoccupati della tossicità cronica e della mancanza di studi compiuti su animali (istologia, ecc.). Chiese che cosa intendessi per tossicità cronica; cosí gli parlai dei recenti rapporti britannici ed egli disse che anche loro li avevano visti e che avevano scritto per avere notizie piú dettagliate. Egli disse che la società inglese si era limitata ad aggiungere un avvertimento alle etichette del prodotto. Dissi che non avremmo autorizzato la vendita del prodotto fino a quando non avessimo avuto qualche informazione in piú, visto che sostanzialmente non si sapeva nulla del metabolismo del composto.

In una lettera indirizzata alla Merrell le ragioni della riluttanza della Kelsey ad autorizzare la vendita del talidomide vengono ulteriormente illustrate:

> In riferimento alla vostra domanda di registrazione del nuovo farmaco in data 17 gennaio 1961, presentata conformemente al paragrafo 505 (b) del Federal Food, Drug and Cosmetic Act per la preparazione di "compresse di Kevadon."
>
> La domanda è incompleta per quanto riguarda il paragrafo 505 (b) (1) della legge per i seguenti motivi:
>
> Non è accompagnata da rapporti dettagliati sugli studi effettuati su animali. In particolare, rileviamo la descrizione incompleta degli esperimenti sulla tossicità a lunga scadenza negli animali, esperimenti che sono ancora in corso. Siamo dell'avviso che dovrebbe essere possibile consegnare rapporti completi sulle autopsie effettuate su quegli animali, comprendenti adeguati studi istologici del sistema nervoso centrale e periferico, dopo che a questi animali è stato somministrato il farmaco per almeno un anno. Questo ci sembra particolarmente doveroso tenuto conto dai recenti rapporti ("British Medical Journal," 2, 1954, 1960; "British Medical Journal," 1, 291, 1961) che l'uso prolungato di questo farmaco può provocare una neuropatia sensoria periferica nei pazienti. Riteniamo inoltre che si dovrebbero presentare ulteriori informazioni sulla surriferita tossicità, e in modo particolare per quanto riguarda la valutazione clinica del farmaco. A questo proposito vi chiediamo di sottoporci un elenco completo dei ricercatori a cui è stato consegnato il farmaco per permetterci di accertare se si-

mili effetti contrari sono stati registrati dopo un uso meno prolungato del farmaco.
Poiché la domanda è incompleta per quanto riguarda il paragrafo 505 (b) (1) della legge, essa non può essere considerata una domanda valida ai sensi del paragrafo 505 (b).

Il 27 febbraio 1961 il dottor Murray della Richardson-Merrell si mise in contatto telefonico con il dottor von Schrader-Beielstein. Gli disse: "La FDA ha fatto riferimento a un articolo apparso sul 'British Medical Journal' sia per telefono che per iscritto, e noi stiamo prendendo in considerazione la possibilità di effettuare esperimenti sulla tossicità del farmaco per un periodo prolungato oppure di aggiungere un avvertimento sugli inserti allegati alla confezione sulla possibilità dell'insorgere di una neurite multipla. In quel caso dovremmo prima discutere con la FDA che dovrebbe darci l'autorizzazione a farlo."
Von Schrader-Beielstein aggiunse una nota al memorandum di questa conversazione telefonica: "Questa conversazione telefonica può controbilanciare l'impressione negativa suscitata dall'articolo britannico e dal nostro silenzio su questi casi."
Secondo la legge vigente, la FDA doveva prendere una decisione sulla domanda di smerciare un nuovo farmaco entro sessanta giorni, altrimenti l'approvazione era tacita. Tuttavia, se il funzionario medico riteneva che la domanda era incompleta, la FDA poteva chiedere un'ulteriore documentazione e rimandare in questo modo la decisione finale. Questo permise alla dottoressa Kelsey di indagare ulteriormente sulla sicurezza del talidomide. Di conseguenza, la Richardson-Merrell dovette ripresentare diverse volte la domanda. Fra il 3 e il 15 marzo il dottor Murray e un altro rappresentante della Richardson-Merrell andarono in Inghilterra e in Germania per ottenere ulteriori informazioni sui casi di neurite multipla di cui si era parlato sulla stampa. Furono organizzati incontri con i rappresentanti della Distillers Co. ai quali partecipò anche il dottor von Schrader-Beielstein della Grünenthal. Von Schrader-Beielstein scrisse nel suo rapporto:

Anche il dottor Somers (della Distillers) partecipò a queste discussioni, durante le quali egli (il dottor Somers) non solo diede un quadro dettagliato e assolutamente non richiesto delle sue ricerche sulla tossicità, ma anche consegnò un rapporto agli americani [vedi p. 159]. Questa situazione era spiacevole per noi poi-

ché in vista dei risultati divergenti in Germania e in Inghilterra e dei futuri scambi di razze di topi, la faccenda non poteva essere ancora considerata terminata e di conseguenza non era ancora stata comunicata agli americani. Siamo stati costretti a fare una breve sintesi della cosa per evitare soprattutto che gli americani avessero l'impressione che noi avevamo di proposito o in altro modo celato risultati importanti.

Durante il loro viaggio, i rappresentanti della Merrell si misero anche in contatto con alcuni medici in Inghilterra e in Germania che avevano osservato effetti collaterali neurologici in seguito alla somministrazione del talidomide. Si misero in contatto con il dottor Leslie Florence e il dottor Kremer in Inghilterra, con il professor Wieck a Colonia e con il dottor Winzenried ad Amburgo. Il direttore consociato delle ricerche mediche della Merrell ricevette un rapporto su otto casi di neurite multipla all'inizio di marzo da parte del dottor Thomas L. Jones, professore di neurologia alla Neurological Unit del Northern General Hospital di Edimburgo. Il medico scozzese scrisse: "Ho la sensazione che si tratti di un genuino effetto tossico." Scrivendo al dottor D. M. Burley della Distillers in data 27 marzo, il dottor Jones ammise: "Da quando sono tornato a casa sono piú che mai convinto che la neurite periferica provocata dal talidomide è certamente un dato di fatto clinico, sebbene un po' bizzarro." A giudicare dalla corrispondenza della Merrell sembra chiaro che durante quell'incontro la Chemie Grünenthal ammise solo di essere a conoscenza di quarantatré casi in Germania occidentale. Giunsero anche parecchi rapporti su casi di neurite multipla da medici americani che lavoravano nella Brown-McHardy Clinic di New Orleans, nel Veterans Administration Center di Los Angeles, e nella Nutrition Clinic dell'Hillman Hospital dell'Alabama. In marzo, al ritorno dal suo viaggio in Europa, il dottor Murray telefonò alla dottoressa Kelsey per dirle che aveva constatato che si potevano verificare sintomi neurologici dopo un uso prolungato di talidomide. Egli affermò che, se scoperti in tempo utile, gli effetti erano evidentemente reversibili. La Kelsey lo informò che considerava la tossicità del farmaco molto grave.

Tuttavia sembra che il dottor Murray non abbia mai parlato alla dottoressa Kelsey degli esperimenti compiuti dal dottor Somers, dai quali era risultata una tossicità maggiore del talidomide. In un memorandum di un incon-

tro avvenuto il 30 marzo, firmato dalla dottoressa Kelsey, si legge:

Riassunto dei punti principali della presa di contatto

I dottori Jones e Murray vennero per discutere la domanda relativa al Kevadon dopo il loro recente viaggio in Inghilterra e in Germania. Essi continuarono ad affermare che l'incidenza della tossicità era bassa e rapidamente reversibile. Da un breve esame di un rapporto inviato da Cohen in California risultò che ciò non avveniva sempre. Essi mi mostrarono le etichette britanniche e tedesche che richiamano l'attenzione del consumatore sulla tossicità del farmaco. Essi continuarono a sollecitarmi di dire che noi avremmo fatto passare il farmaco a condizione di applicare analoghe misure di cautela. Feci notare che dovevamo studiare dettagliatamente il materiale inoltratoci prima di trarre una conclusione in quanto ci rendevamo conto che l'utilità del farmaco era tale che eventuali reazioni dannose sarebbero state estremamente imperdonabili. Ebbi la sensazione che per tutta la durata dell'incontro non fossero completamente franchi con me e che questo atteggiamento abbia caratterizzato anche tutte le nostre conferenze ecc. riguardanti questo farmaco. Forse per quanto riguarda me sono prevenuta dalla loro pubblicità (apparsa su "Medical Science" il 25 marzo 1961) in cui mettevano in risalto uno studio di Lester che noi abbiamo giudicato inadeguato e in cui essi paragonavano chimicamente il Doriden e il Kevadon dopo aver detto in precedenza che si trattava di due farmaci completamente diversi, e forse sono prevenuta anche dal fatto che essi abbiano omesso di metterci al corrente dei rapporti britannici sulla tossicità.

Retrospettivamente sembra chiaro che la Chemie Grünenthal abbia celato le informazioni su un certo numero di casi noti in Germania e minimizzato la loro gravità. La mancanza di franchezza della società tedesca deve essere stata avvertita dalle ditte produttrici del talidomide su licenza, soprattutto per quanto riguarda la reversibilità del danno al sistema nervoso. Nei rapporti pubblicati sulla stampa medica durante il 1961 si sottolineava in modo particolare che in molti casi questi sintomi non erano scomparsi dopo che il paziente aveva cessato di prendere il farmaco. Il neurologo tedesco Raffauf scrisse in un articolo nel maggio 1961:

Nella maggior parte dei casi i sintomi neurologici erano insolitamente persistenti. Quei pazienti che sono stati osservati per il periodo piú lungo di tempo (finora per dieci mesi dopo l'inizio dei loro sintomi) lamentano la stessa intensità dei loro disturbi come all'inizio. È molto probabile che dobbiamo contare su un certo danno duraturo. [...] Desideriamo sottolineare il fatto che in nessuno dei casi descritti vi è stato un abuso (o solo minimo).

Osservazioni analoghe furono rese note dai neurologi Scheid, Wieck, Stammier, Kladetzky, Gibbles e Frenkel che avevano pubblicato articoli sulla stampa medica tedesca durante il mese di maggio.

In novembre Carl A. Bunde della Merrell andò a trovare i dottori Voss, Wieck e Frenkel nei loro uffici in Germania e fu informato dei loro esperimenti. Anche i continui esperimenti clinici negli Stati Uniti mostravano chiaramente che si verificavano casi di neurite multipla in seguito alla somministrazione del talidomide.

Quando uno dei ricercatori clinici scrisse alla dottoressa Kelsey in merito alla neurite multipla, ricevette la seguente risposta in data 5 maggio 1961:

> Vi ringrazio per la vostra lettera del 4 aprile 1961 riguardante la domanda di registrazione del nuovo farmaco presentata dalla Wm.S. Merrell Co. per il talidomide sotto forma di compresse di Kevadon.
>
> Concordiamo con le vostre affermazioni secondo cui l'unica seria complicazione riguardo alla sicurezza del farmaco è rappresentata dalla neurite periferica. Il fatto è che attualmente non siamo ancora in possesso di una documentazione sufficiente per quanto riguarda questo effetto tossico del farmaco da permetterci una valutazione completa della sua sicurezza. Fra le altre cose, non siamo in possesso di una documentazione sufficiente da permetterci di condividere la vostra conclusione sul fatto che questo effetto tossico del farmaco è completamente reversibile. Inoltre, da altri rapporti risulta che l'incidenza della neurite periferica può essere molto maggiore di quanto si affermi nella vostra lettera.
>
> Su questa Amministrazione grava la responsabilità di accertare che sia dimostrata l'assoluta sicurezza di un nuovo farmaco prima di autorizzarne la vendita generale negli Stati Uniti. Il fatto che il farmaco sia stato messo in vendita in altri paesi per alcuni anni non riveste nessuna importanza particolare tranne il fatto che costituisce una fonte supplementare di informazioni sulle caratteristiche del farmaco. È nostra intenzione considerare qualsiasi informazione attendibile che si possa ottenere, particolarmente per quanto riguarda il problema della neurite periferica in quelle zone in cui il farmaco è stato impiegato.

In quel periodo si cominciò ad avvertire un senso di irritazione fra la dottoressa Kelsey e i rappresentanti della Richardson-Merrell, e ciò è chiaramente documentato dalla registrazione di una conversazione telefonica avvenuta il 14 aprile, registrazione effettuata da R. G. Smith della FDA:

> *Riassunto della presa di contatto*
>
> (Scritto a mano): Il dottor Murray chiese se vi erano nuovi sviluppi relativi alla domanda di registrazione del Kevadon. Gli

dissi che non era stata ancora presa nessuna decisione in merito.

Egli riferí che la direzione della sua società pensava che egli non fosse riuscito a far approvare la domanda servendosi dei metodi abituali e che si doveva esercitare qualche pressione. Di conseguenza, il signor Woodward, il loro vice-presidente, intendeva incontrarsi con il signor Larrick per vedere se non si poteva fare qualche cosa. Disse che avrebbe voluto un "sí" o un "no" come risposta in modo da prepararsi a un colloquio, se necessario.

Gli dissi che non potevo ancora dargli una risposta definitiva poiché, come gli avevo detto in precedenza, credevo che la dottoressa Kelsey volesse parlare con alcuni dei ricercatori.

Egli disse che poiché non si era ancora fatto nulla da quando avevano presentato il loro rapporto sulla neurite periferica, credeva che la dotoressa Kelsey volesse evitare di prendere una decisione. Gli dissi che le cose non stavano cosí visto che la dottoressa Kelsey desiderava continuare le indagini. Gli dissi anche che potevamo lasciarci ingannare dalla bassa incidenza di neurite periferica in quanto potevano esserci molti casi in cui il disturbo non veniva attribuito al farmaco perché non si sospettava di esso. Accade spesso che gli effetti collaterali dei farmaci vengono segnalati solo dopo essere stati venduti per un certo periodo di tempo.

Poiché evidentemente non c'era piú nulla da dire, la conversazione terminò a questo punto.

Bisogna ora aggiungere che il numero dei casi di danni al sistema nervoso segnalati alla Chemie Grünenthal fino alla fine di aprile ammontavano a oltre quattrocento. La dottoressa Kelsey non cedette a nessun tipo di minaccia e scrisse una lettera tagliente il 5 maggio in cui ribadiva ancora una volta che la domanda era incompleta:

A nostro parere la domanda, cosí come ci è stata presentata, è completamente inadeguata per stabilire la sicurezza delle compresse di Kevadon in base alle etichette proposte. In modo particolare, la domanda non è accompagnata da rapporti dettagliati di appropriati studi compiuti su animali né da studi clinici sufficientemente dettagliati, completi ed adeguati per consentire una valutazione degli effetti tossici del farmaco che si sono manifestati nei casi segnalati di neurite periferica. Allo stato attuale delle prove non possiamo considerare sicure le compresse di Kevadon nel senso che la sua utilità come sedativo e sonnifero sia superiore agli effetti tossici riscontrati nei casi di neurite periferica. È necessaria la presentazione di dettagliati rapporti clinici con studi successivi adeguati per stabilire se la sindrome è reversibile. Gli studi compiuti su animali dovrebbero includere adeguati studi neurologici sul sistema nervoso centrale e periferico.

Abbiamo preso buona nota della vostra asserzione che non è stato dimostrato che le compresse di Kevadon provocano veramente la neurite periferica, e del fatto che le etichette del farmaco proposte nella vostra lettera del 29 marzo 1961 non recano espressamente la dicitura che è stato constatato che il farmaco può provocare la neurite periferica. In considerazione della presentazione

di una domanda di registrazione di un nuovo farmaco, il dovere di dimostrare che il farmaco provoca effetti collaterali non spetta a questo Ente. L'obbligo di dimostrare che il farmaco è sicuro, fatto che deve essere comprovato da adeguati studi su tutte le manifestazioni di tossicità come risultano dalle esperienze mediche o cliniche, spetta a chi presenta la domanda. A questo proposito siamo molto preoccupati del fatto che per quanto riguarda il verificarsi di casi di neurite periferica in Inghilterra voi ne eravate a conoscenza ma non ce lo avete comunicato con la massima franchezza all'atto della presentazione della domanda.

Il dottor Murray della Richardson-Merrell considerò questa lettera un "po' diffamatoria" come disse per telefono a Ralph G. Smith della FDA alcuni giorni dopo. Egli volle sapere se a questo proposito la sua ditta stava trattando personalmente con la dottoressa Kelsey e, se le cose stavano cosí, la lettera della dottoressa Kelsey doveva essere riveduta. Il dottor Smith gli rispose che la lettera doveva essere considerata come proveniente dalla FDA, ma che indipendentemente da chi l'aveva firmata, poteva essere riesaminata se il richiedente pensava di avere motivi sufficienti per farlo.

In preda all'ira e alla disperazione la Merrell Co. cercò di scavalcare la dottoressa Kelsey chiedendo un appuntamento con il direttore medico della FDA, William Kessenich, e questo incontro ebbe luogo il 10 maggio. In quell'occasione il dottor Murray e il vicepresidente della Richardson-Merrell Inc., signor Woodward, si lamentarono su come veniva trattata la faccenda del talidomide. La domanda di registrazione del loro nuovo farmaco era stata presentata nel settembre 1960, e vi erano state due presentazioni successive che erano state entrambe giudicate incomplete e inadeguate. Il dottor Murray e il signor Woodward erano dell'avviso di aver fornito ciò che era richiesto e chiesero al dottor Kessenich che cosa dovevano fare ora. Il dottor Kessenich non indicò ai suoi visitatori un rimedio specifico e li rimandò subito alla Divisione Nuovi Farmaci, cioè alla dottoressa Kelsey, e organizzò una riunione da tenersi l'11 maggio. Durante questa riunione, il dottor Murray spiegò che le comunicazioni fra la sua società e le società europee erano state difettose per quanto riguarda la tossicità neurologica del talidomide. La dottoressa Kelsey a questo punto era disposta ad accettare l'affermazione del dottor Murray il quale sostenne di aver saputo di questi effetti solo dopo

aver letto l'articolo di Leslie Florence sul "British Medical Journal."

Durante quella stessa riunione la dottoressa Kelsey mise sul tappeto un nuovo aspetto della tossicità potenziale del farmaco. La società era in grado di fornire una prova che il talidomide era sicuro quando veniva usato durante la gravidanza? Se il sistema nervoso degli adulti poteva venire danneggiato dal talidomide, che ne era dei tessuti sensibili del feto?

Il problema dell'effetto del talidomide sul feto evidentemente non era nuovo per la Richardson-Merrell Co. Il 5 dicembre 1960 era stata inviata la seguente lettera al dottor Linton a Knoxville, Tennessee.

> Egregio dottor Linton, sono stato informato dal nostro rappresentante della vostra zona, signor J. Walker, circa il problema degli eventuali effetti del Kevadon sul feto. Sfortunatamente, non sono in grado di rispondere a questa domanda in quanto non è ancora stato accertato se il Kevadon riesce a passare la barriera placentale. Tuttavia, siamo del parere che, anche se questo passaggio avviene, sia completamente sicuro poiché il Kevadon non produce alcuna depressione respiratoria e non ha alcun effetto sulle vie vasomotorie, e cosí non può colpire il sistema cardiovascolare.
>
> Nel caso avesse altre domande relative a questo composto, sarò lieto di risentirla.
>
> Distinti saluti
>
> Thomas L. Jones
> Vicedirettore delle Ricerche Cliniche

Il 31 maggio 1961, il dottor Murray della Richardson-Merrell inoltrò alcuni emendamenti alla FDA riguardanti il materiale che doveva fornire la prova della sicurezza del talidomide durante la gravidanza. Tuttavia, questi studi, eseguiti dal ricercatore della Merrell, Nulsen, erano stati condotti durante gli ultimi mesi di gravidanza e non diedero alcuna prova della sicurezza per i primi tre mesi di gravidanza. Questo fatto fu rilevato dalla dottoressa Kelsey. Ella sarebbe stata ancora piú riluttante ad accettare questi risultati se avesse saputo in quali circostanze erano state condotte le indagini. Ciò venne alla luce durante la deposizione del dottor Nulsen messa a verbale dall'avvocato Spangenberg davanti alla Corte Distrettuale orientale della Pennsylvania, a Cincinnati, Ohio, nel giugno 1964, durante il processo di Diamond alla William S. Merrell Co. e la Richardson-Merrell Inc.

Il dottor Ray O. Nulsen era un medico di Cincinnati,

Ohio, che non aveva nessuna particolare specializzazione in ostetricia. Nulsen cominciò a sperimentare il talidomide su pazienti gravide nella tarda primavera del 1959, e continuò a farlo fino quando gli fu detto di smettere, verso la fine del 1961. Il dottor Nulsen figura come l'autore di uno dei due articoli pubblicati in cui si parla del probabile effetto del farmaco sui bambini non ancora nati, articoli usati prevalentemente dai produttori di talidomide per le loro promozioni delle vendite. L'articolo apparve nel numero di giugno del 1961 dell'"American Journal of Obstetrics and Gynecology." In esso si afferma che il talidomide non ha alcun effetto deleterio sui neonati partoriti dalle madri che egli aveva seguito nei suoi studi e che avevano ingerito il talidomide negli ultimi mesi di gravidanza.

Quando si diffuse la notizia degli effetti collaterali causati dal talidomide, alcune delle pazienti del dottor Nulsen che avevano partecipato alla ricerca clinica e che in seguito avevano dato alla luce bambini deformi fecero sapere pubblicamente che intendevano iniziare una causa legale contro la ditta per i danni subiti. Il dottor Nulsen fu imputato, insieme alla Richardson-Merrell (la Wm. S. Merrell Co. è una divisione della Richardson-Merrell) in un processo da due milioni di dollari intentato da due donne dell'Ohio che affermavano che il medico aveva dato loro il talidomide durante i primi mesi di gravidanza. Entrambe le donne diedero alla luce bambini deformi. Il dottor Nulsen in passato aveva eseguito ricerche cliniche su farmaci sperimentali per conto di parecchie grosse ditte, compresa la Merrell. Egli ammise di non aver saputo se il farmaco che egli aveva sperimentato per conto della Merrell era stato approvato o meno dalla FDA. Il 20 aprile 1959 il dottor Raymond C. Pogge, allora direttore del dipartimento di ricerche mediche della Merrell, scrisse una lettera al dottor Nulsen chiedendogli se era interessato a sperimentare un nuovo sedativo, "molto diffuso in Europa nel trattamento sintomatico delle tensioni nervose."

Il dottor Nulsen disse di non aver mai ricevuto un compenso per il suo lavoro di sperimentazione del talidomide, né alcun compenso od onorario per il suo successivo articolo.

"Noto, dottore," disse Spangenberg mettendo a ver-

bale la deposizione del dottor Nulsen, "che egli (dottor Pogge) vi chiese di iniziare subito il test e di inviare i relativi rapporti. Avete una copia dei rapporti che avete mandato?"

"No, tutto si svolse a voce," rispose il dottor Nulsen.

Il dottor Nulsen disse in seguito che aveva comunicato i risultati dei test al dottor Pogge "per telefono, o forse durante una colazione che facemmo insieme, o forse quando giocammo a golf."

Spangenberg chiese al dottor Nulsen di parlargli dei particolari delle ricerche effettuate.

Spangenberg: "Dottor Nulsen, quando cominciaste a dare alle pazienti dosi di talidomide all'ora di andare a dormire, avete preso nota di quali pazienti si trattava?"

Nulsen: "Sí."

Spangenberg: "E di quali dosi avete somministrato?"

Nulsen: "Sí."

Spangenberg: "Avete avuto modo di osservare direttamente le pazienti? Intendo dire questo: so che alcuni ricercatori clinici hanno scritto degli studi in cui affermavano di aver somministrato il farmaco, e ogni trenta minuti andavano a vedere la paziente per effettuare alcune osservazioni fisiche su come si comportava la paziente."

Nulsen: "No, ciò non è stato fatto, quelle donne presero la compressa a casa."

Spangenberg: "E con quale frequenza vi hanno informato in seguito?"

Nulsen: "Quando venivano a farsi visitare o quando mi chiamavano per telefono."

Spangenberg: "Avete avuto una dichiarazione scritta di consenso da parte delle pazienti durante questa ricerca clinica?"

Nulsen: "No."

Il dottor Nulsen spiegò: "Non abbiamo dato alle donne quella roba contro la loro volontà. Abbiamo sempre spiegato che si trattava di qualche cosa che stavamo sperimentando e che non si comperava, non si poteva comperare in farmacia, e che avrebbero dovuto farmi sapere se andava bene, e come funzionava."

Verso la fine del 1960, disse il dottor Nulsen, egli aveva dato il talidomide a circa ottantuno donne gravide durante gli ultimi tre mesi di gravidanza (terzo trimestre).

Questa informazione venne infine riportata in un arti-

colo pubblicato sotto il nome del dottor Nulsen nel numero di giugno 1961 dell'"American Journal of Obstetrics and Gynecology," intitolato *Esperimento con il talidomide nei casi di insonnia durante il terzo trimestre.* Questo articolo piuttosto particolareggiato si concludeva cosí: "il talidomide è sicuro ed è effettivamente un agente sonnifero che sembra corrispondere alle esigenze spiegate in questo articolo, e cioè di essere un farmaco soddisfacente da usare durante gli ultimi mesi di gravidanza."

Spangenberg: "Chi scrisse l'articolo, dottor Nulsen?"

Il dottor Nulsen rispose: "Il dottor Pogge. Io gli fornii tutte le informazioni del caso."

A un certo punto, l'avvocato chiese: "Va bene. Nel vostro articolo citate molti altri ricercatori, e vorrei farvi notare, se mi permettete, quando vi chiesi se sapete il tedesco, che il vostro articolo cita circa mezza dozzina di riviste e di testi tedeschi. [Il dottor Nulsen aveva precedentemente ammesso durante l'interrogatorio che da quando aveva studiato tedesco in collegio non aveva letto piú nulla in quella lingua.] Avete mai letto questi articoli?"

Nulsen: "No. Mi sono stati forniti."

Spangenberg: "Voi citate anche Mandarino, un altro medico, e mettete la citazione nella nota a piè di pagina; nella nota a piè di pagina si legge: 'Di prossima pubblicazione.' Avete mai visto il suo articolo?"

Nulsen: "Non ricordo di averlo visto."

Nella sua deposizione, il dottor Nulsen disse di non aver tenuto uno schedario particolareggiato sul numero di pillole ricevute dalla Merrell, né il numero totale di pillole somministrate. Non riusciva a ricordare quante gliene avesse date complessivamente la società. Spangenberg chiese ulteriori dettagli sulla registrazione dei test: "Generalmente nel programma del Kevadon, dottore, ci sono certi moduli per i rapporti che i medici dovrebbero mandare, un modulo standard, o un modulo standard per i rapporti clinici in cui vengono riportati il nome e le iniziali del paziente, l'età, il farmaco impiegato, e poi una lista di controllo su cui viene segnato se il farmaco impiegato è meglio del barbiturato o uguale oppure meno efficace, se sono stati osservati effetti collaterali, e le indicazioni per il suo uso, cioè il motivo per cui è stato somministrato, insieme a un elenco di disordini, comprese le sindromi ostetriche. Conoscete quel tipo di modulo per i rapporti?"

Nulsen: "Non abbiamo mai compilato — per quanto mi ricordi, credo di non aver mai compilato qualche cosa del genere per quanto riguarda il Kevadon."

Spangenberg chiese: "Dottore, vi ricordate del vostro articolo di cui avete detto che vi hanno scritto una bozza, elencato uno studio di casi, e, per quanto ricordi dopo aver letto l'articolo, vi sono anche un po' di particolari sui gruppi di età, sugli effetti e sulle percentuali di pazienti che hanno avuto beneficio e cosí via. Che tipo di rapporti o informazioni scritte vi sono state date per avallare queste dichiarazioni che comparivano sulla bozza dell'articolo scritto dalla Merrell?"

"Non lo ricordo," rispose il dottor Nulsen. "Può darsi che abbiamo compilato quei rapporti originali riportando le cose che il dottor Pogge suggeriva di indicare oppure può darsi che abbia scritto certi numeri su un pezzo di carta, mettendolo in tasca e passandolo un giorno al dottor Pogge all'ora di colazione. Non ricordo."

Non si può fare a meno di ammirare la franchezza del testimone.

Durante l'estate il problema della neurotossicità divenne oggetto di discussione in seguito a un certo numero di nuovi articoli apparsi sulla stampa. Durante una riunione il 7 settembre, organizzata dal dottor Murray, il rappresentante della FDA si incontrò con un gruppo di ricercatori clinici portati lí dalla Merrell. Lo scopo della riunione era quello di fare un riassunto completo delle proprietà del talidomide. I ricercatori clinici segnalarono casi di neurite multipla fra il loro materiale clinico, sebbene si affermasse che l'incidenza era bassa. Tuttavia, uno dei ricercatori, il dottor Cohen, ammise che un caso di neurite multipla non era ancora stato guarito dopo oltre un anno. I funzionari della FDA continuavano a non essere convinti del fatto che i sintomi fossero reversibili, come affermavano invece i dirigenti della Merrell. Si prese anche nota del fatto che quando vennero interrogati in proposito, non avevano alcuna idea di quali fossero gli effetti sul feto se il farmaco veniva preso da donne gravide. I casi citati di neurite multipla durante quella riunione spinsero la dottoressa Kelsey a chiedere rapporti dettagliati, e il 26 settembre la FDA informò il dottor Murray che oltre a un avvertimento sulla possibilità dell'insorgere di

una neurite multipla, le loro etichette dovevano anche contenere una segnalazione di controindicazione durante la gravidanza.

Il numero crescente di rapporti che veniva pubblicato sugli effetti collaterali neurologici continuò a preoccupare la FDA, e la dottoressa Kelsey cominciò a rendersi conto del fatto che l'incidenza di questi effetti collaterali era piú alta di quanto si fosse creduto in passato. La generale sicurezza del farmaco venne messa in dubbio per quanto riguardava il suo presunto uso.

Il 30 novembre 1961, il dottor Murray telefonò alla dottoressa Kelsey e la informò che in Germania occidentale si sospettava che il talidomide desse origine a malformazioni congenite e che era stato ritirato dal mercato. Il dottor Murray espresse la speranza che questa associazione fosse solo casuale. L'8 marzo la FDA ricevette una richiesta di annullare la domanda di registrazione del farmaco presentata dalla Richardson-Merrell.

Furono fatte affermazioni false da parte delle autorità sanitarie svedesi e da parte della Astra Co. e diffuse dai mezzi di comunicazione di massa, secondo le quali la dottoressa Kelsey era disposta ad autorizzare il talidomide negli Stati Uniti poco tempo prima che il dottor Lenz dimostrasse che il talidomide era la causa della focomelia. Al contrario, in considerazione dei danni neurologici, la dottoressa Kelsey stava allora fortemente dubitando della generale sicurezza del farmaco. A parte l'asserzione sulla tossicità per gli adulti, la dottoressa Kelsey non avrebbe mai permesso che il farmaco venisse somministrato durante la gravidanza. Ella chiese esplicitamente di includere un'avvertenza contro l'uso da parte di donne incinte fino a quando non sarebbe stata fornita la prova clinica della sicurezza del farmaco per *tutta* la durata della gravidanza.

Retrospettivamente, da certe fonti è stato affermato che la dottoressa Kelsey aveva effettivamente pochi motivi obiettivi di ritardare l'introduzione del talidomide negli Stati Uniti, e fu semplicemente un caso di fortuna se quel paese si salvò dal disastro. Oltre alle testimonianze già citate, simili affermazioni sono confutate dal fatto che la FDA degli Stati Uniti *non è l'unica autorità di stato* nel mondo che non abbia autorizzato l'introduzione del farmaco in base alla sua evidente mancanza di sicurezza. In

una deposizione fatta alla corte svedese il 19 ottobre 1966 dal professor Jung, presidente del Comitato di controllo del commercio dei farmaci della Repubblica Democratica Tedesca (Documentazione: SCM, vol. V, 1081):

L'ammissione del talidomide come farmaco nella RDT fu l'oggetto di una riunione con esperti (medici clinici, farmacologi e chimici farmaceutici) all'inizio del 1961. In quell'occasione fu stabilito quanto segue:
1. Le informazioni trovate sulla stampa internazionale riguardanti il talidomide e i risultati scientifici pubblicati dalla Chemie Grünenthal AG sono inadeguate per giustificare l'introduzione di questo sedativo per un uso a lungo termine da parte di una vasta cerchia di consumatori, specialmente da quando il talidomide non può essere considerato un farmaco indispensabile...
2. I rapporti occasionali riguardanti la neurotossicità del farmaco sembrano indicare che il composto non è innocuo come viene invece affermato dal produttore. Prima di introdurre il nuovo composto, è necessario che scienziati qualificati eseguano dettagliati esperimenti su animali e ricerche cliniche.
3. Un chimico farmaceutico molto esperto ha fatto notare che la struttura chimica [...] probabilmente è tale da dare origine a sorprese dopo un uso a lungo termine.
In considerazione della discutibile qualità scientifica dei test eseguiti per stabilire l'eventuale neurotossicità nonché la superfluità clinica del farmaco, il comitato di esperti ha concluso che qualsiasi importazione nonché la produzione nazionale del talidomide devono essere respinte. Alle autorità dello stato della RDT fu inoltre raccomandato in quell'occasione non solo di bloccare le importazioni ufficiali ma anche di prendere misure adeguate per prevenire l'introduzione del farmaco privatamente. Questa decisione e questa raccomandazione furono fatte in un periodo in cui il comitato di esperti non era ancora venuto a conoscenza delle embriopatie causate dal talidomide.

Rimaneva ancora il problema di risolvere la questione delle compresse inviate ai medici negli Stati Uniti "a scopi sperimentali." La Merrell inviò una lettera di avvertimento ai medici ai quale aveva chiesto di provare il farmaco. In un comunicato stampa rilasciato dal Dipartimento della sanità, dell'istruzione e del benessere si affermava che la Merrell aveva distribuito 2 528 412 compresse di talidomide, in una gamma di colori e di misure, a 1 267 medici, che le avevano date a qualche cosa come 20 000 pazienti, in confezioni su cui non era scritto altro che le indicazioni della posologia. La Food and Drug Administration non era riuscita a localizzare novantanove dei medici, diceva il comunicato stampa, e dei rimanenti medici, 410 non avevano fatto alcun tentativo di en-

trare in contatto con i pazienti a cui avevano dato il talidomide, nella maggior parte dei casi perché non li avevano registrati su una scheda. La Food and Drug Administration, continuava il comunicato stampa, non aveva alcuna idea di quante compresse fossero ancora in circolazione. La maggior parte dei medici aveva ricevuto l'avvertimento del fabbricante di bloccare l'uso del farmaco nel marzo 1962, ma ottantacinque di essi dissero che non erano stati informati sugli effetti collaterali del prodotto, e altri quarantadue dissero di non aver ricevuto nessun tipo di avvertimento. La Food and Drug Administration aveva chiesto ai medici se avessero firmato dichiarazioni da cui risultava che erano qualificati a sottoporre il farmaco a test; 640 risposero di aver firmato, 247 dissero di no, e i rimanenti non riuscirono a ricordarsi oppure non risposero alla domanda.

6

I RISULTATI DELLA NEGLIGENZA: IL TALIDOMIDE IN SVEZIA E IN CANADA

Fino al momento del ritiro dal mercato del talidomide in Germania nel novembre del 1961, in Svezia si verificò una situazione analoga. La società Astra della Scandinavia fece molto poco. Malgrado il fatto che fosse stata informata del lavoro svolto dai neurologi tedeschi durante l'estate 1961, non fece alcuno sforzo per mettersi in contatto con i centri di ricerca dove venivano eseguiti quegli esperimenti. La società Astra fu addirittura sollecitata dalla Chemie Grünenthal a inserire un avvertimento sulla neurite multipla. L'Astra ammise davanti alla corte distrettuale di Södertälje di non aver avuto il minimo dubbio sulla competenza dei neurologi tedeschi Frenkel, Raffauf e Scheid. L'8 novembre l'Associazione medica svedese sollecitò la Astra ad informare i medici del rischio di neurite multipla. Malgrado ciò, essa non inserí *alcun* tipo di avvertimento sulla neurite multipla nel proprio materiale propagandistico fino al 30 novembre 1961, epoca in cui il farmaco era già stato ritirato dal mercato in Germania. Persino il suo avvertimento era ambiguo: "Se si manifestano gli effetti collaterali del tipo summenzionato (neurite multipla), bisogna interrompere l'uso del farmaco, e i sintomi scompariranno."

La Astra sapeva invece benissimo che queste reazioni *non* erano sempre reversibili. Il direttore medico della Astra all'inizio del 1962 scrisse sul "Journal Opuscula Medica":

> Durante il 1961 furono descritti certi effetti collaterali accertati e certi effetti collaterali sospettati nella stampa medica inglese e soprattutto in quella tedesca, cosa che comportò il ritiro del farmaco dal mercato. Ci sembra opportuno descrivere piú dettagliatamente queste complicazioni.
>
> Casi occasionali di neurite sensoria furono principalmente localizzati nelle parti periferiche delle estremità. [...] Nelle forme

piú blande si riuscí a ristabilire la piena salute, mentre nei casi piú gravi si è potuto osservare un certo miglioramento ma non sempre una completa guarigione.

Una volta che il farmaco era stato ritirato in Germania, avrebbe dovuto essere abbastanza semplice far sí che la stessa cosa venisse fatta in Svezia. Invece non avvenne nulla di tutto ciò. Il dottor Per Olov Lundberg scrisse alquanto agitato in un articolo apparso sullo "Swedish Medical Journal" nel 1965:

Alla fine del novembre 1961 alcuni dei miei colleghi dell'Ospedale Accademico (Uppsala) stavano leggendo un trafiletto su un giornale di Stoccolma, riguardante un farmaco tedesco chiamato Contergan, di cui era stato detto durante un recente congresso che poteva svolgere probabilmente un'azione teratogenica. Naturalmente volemmo sapere se si trattava di qualche cosa da ricordare e se il farmaco in questione esisteva anche in Svezia. Una telefonata a un farmacista, che diede il via a una intensa ricerca sulla stampa medica, ci diede la risposta: né il Contergan né un qualsiasi altro farmaco analogo sembravano esistere nel nostro paese. Sfortunatamente, la cosa non era vera.

In un articolo intitolato *I danni del camuffamento come dimostra il caso del talidomide* ("The New England Journal of Medicine," n. 269, 1963, p. 92) la professoressa Helen B. Taussig del Johns Hopkins Hospital di Baltimora attaccò la "mascherata" dei farmaci per cui uno stesso prodotto farmaceutico appare sotto diversi nomi all'interno di uno stesso paese:

I molti nomi diversi sotto i quali il farmaco è stato venduto rendono difficile stabilire se una donna ha preso il talidomide. Infatti, quasi ogni ditta che produce o che è autorizzata a vendere il farmaco, lo vende sotto nomi diversi. Una simile politica è indubbiamente molto vantaggiosa per la ditta dal punto di vista finanziario, ma rappresenta una autentica difficoltà per il medico e il paziente. Ciò che peggiora ulteriormente le cose in alcuni paesi, come in Inghilterra per esempio, è il fatto che il nome del farmaco viene tenuto nascosto al paziente dal farmacista che fornisce soltanto un'etichetta con il nome del paziente e un numero.

La Taussig parla di una donna sfortunata che prese il Distaval durante due gravidanze successive e che partorí due bambini focomelici perché il flacone le era stato consegnato privo di etichetta. Sebbene negli Stati Uniti non esista alcuna legge riguardante l'omissione del nome di una medicina prescritta dal medico, è abitudine diffusa

che le medicine prescritte vengano indicate con un numero e il nome del farmaco è omesso. Questa è un'abitudine pericolosa poiché significa che una grande quantità di medicine senza etichetta viene accumulata da chiunque. Non solo vi è il pericolo che una medicina che è stata ritirata dal mercato possa continuare ad essere venduta, ma anche che quando le medicine vengono prese per sbaglio, specialmente dai bambini, il medico non sappia che pesci pigliare per stabilire che cosa è stato preso.

Il buon senso suggerisce di procedere a un emendamento della legge di quei paesi, che renda obbligatoria l'etichettazione dei flaconi delle medicine da parte delle farmacie, con l'indicazione del nome del farmaco. Simili regolamentazioni erano esistite per lungo tempo in Svezia e in alcuni altri paesi europei.

Quando i due giornali di Stoccolma, "Svenska Dagbladet" e "Dagens Nyheter," pubblicarono il 27 novembre 1961 la notizia che il Contergan era stato ritirato in Germania occidentale, nemmeno i medici sospettarono che il Contergan fosse un altro nome dei diffusissimi sedativi Neurosedyn e Noxidin, venduti dalla Astra Co. Tuttavia l'"Expressen," il giornale liberale della sera, era informato meglio e il 5 dicembre aveva rintracciato la vera identità del farmaco. In una intervista con un rappresentante della Astra Co. fu data l'informazione che una lettera di avvertimento era stata inviata a tutti i medici in Svezia, in cui la somministrazione del talidomide durante la gravidanza veniva definita "controindicata." Le lettere di avvertimento in questione non si distinguevano in nessun modo da altri tipi di informazione e di pubblicità mandati dalle società farmaceutiche, di cui ogni medico svedese riceve circa 55 chili all'anno, e la maggior parte dei quali va a finire direttamente nel cestino della carta straccia. Quasi tutti gli esponenti della professione medica si resero conto del problema per la prima volta solo parecchi mesi dopo in seguito agli articoli apparsi sulla stampa non specializzata. Invece, quando il 7 dicembre i produttori di talidomide in Canada inviarono una lettera di avvertimento ai medici, queste lettere furono mandate per espresso, e le buste recavano, ben leggibile, la dicitura "Avvertimento farmacologico."

In un'intervista pubblicata il 7 dicembre sul giornale comunista "Ny Dag," il direttore medico della Astra, dot-

tor Svedin, e il dottor Ake Liljestand del Comitato medico dello stato svedese dichiararono che non si pensava di prendere misure per ritirare il farmaco dal mercato svedese. Quando il giornalista del "Ny Dag" parlò del ritiro del talidomide in Inghilterra, annunciato in un articolo apparso il 3 dicembre su "The Times," il dottor Liljestand liquidò questa azione definendola "troppo drastica."

L'Associazione medica svedese decise di mettere in risalto il meno possibile la faccenda in Svezia. Ciò ebbe come tragica conseguenza la nascita in Svezia di parecchi bambini deformi perché le madri che a casa avevano il talidomide, prescritto precedentemente in buona fede dal medico, non erano informate delle proprietà pericolose del farmaco.

Il talidomide fu ritirato dal mercato solo il 12 dicembre 1961. Il fatto fu rivelato al pubblico solo due mesi dopo in un articolo del piccolo quotidiano "Dagen" (21 febbraio 1962). La notizia fu raccolta dalla Radio svedese e riferita nel telegiornale, ed entro il 23 febbraio tutti i quotidiani di Stoccolma riferivano la notizia. Il direttore generale dell'Associazione medica svedese, dottor Arthur Engel, continuava a pensare che i sospetti sugli effetti collaterali del talidomide "non fossero dimostrati" in quanto in Svezia non si erano avuti casi lampanti. E ciò malgrado la pubblicazione sulla stampa internazionale di diversi articoli che contenevano nuovo materiale.

L'Associazione medica svedese non cambiò atteggiamento fino al 14 marzo 1962 quando Arthur Engel fece una breve dichiarazione ufficiale alla radio e alla televisione con cui riconosceva gli orribili effetti del talidomide. La ragione del precedente silenzio venne spiegata dal dottor Karl-Eric Linder, il rappresentante dell'Associazione medica, in un'intervista con il "Dagens Nyheter" pubblicata il 18 marzo. "Se avessimo fatto una dichiarazione ufficiale (in concomitanza con il ritiro del farmaco nel dicembre 1961) e avessimo sollevato un putiferio, i risultati sarebbero stati traumatici."

Il dottor Linder continuò a dire che mancavano le prove inequivocabili riguardanti la causa delle malformazioni. Ancora il 6 gennaio 1962, e nuovamente il 3 febbraio, il dottor Lenz aveva pubblicato un articolo particolareggiato sul "Lancet" che la dottoressa Kelsey della

FDA definí una "prova schiacciante della sua ipotesi (del dottor Lenz) che il talidomide è teratogenico nell'uomo." La divergenza nel loro giudizio può essere dovuta al fatto che mentre la dottoressa Kelsey riuscí a salvare gli Stati Uniti dal disastro grazie alla sua perspicacia e alla sua conoscenza, le persone responsabili dell'Associazione medica svedese non riuscirono a fare altrettanto.

La reazione della stampa si fece piuttosto violenta durante le settimane che seguirono all'annuncio del dottor Engel. Uno dei giornali parlò di una catastrofe internazionale. Come era possibile che fosse accaduta una cosa del genere? Sin dall'inizio l'apparato pubblicitario della Astra lavorò con la massima efficienza, e i giornali piú importanti di Stoccolma sostennero che i produttori non erano da biasimare poiché la tragedia era stata sicuramente inattesa e imprevedibile. La Astra Co. fece assicurazioni ottimistiche dicendo che non ci sarebbero state azioni legali. Il talidomide era stato sottoposto a controlli molto dettagliati sia nel corso di esperimenti compiuti su animali che su uomini.

Nel luglio 1963 l'Associazione medica stabilí che nel frattempo erano nati 153 bambini danneggiati dal talidomide, di cui sessantasei erano morti.

Le informazioni sulla situazione in Canada possono essere ricavate dal carteggio fra il governo federale e le società farmaceutiche, iniziatosi il 1° gennaio 1957, carteggio che fu inoltrato alla Camera dei Comuni il 17 ottobre 1962 dal Dipartimento della sanità e del benessere e dall'ufficio del Primo Ministro.

L'8 settembre 1960 la William S. Merrell Co. inoltrò la documentazione sul talidomide al Food and Drug Directorate di Ottawa. Il 22 novembre 1960 fu rilasciata dalle autorità una nota di autorizzazione a vendere il farmaco sotto il nome di Kevadon dietro presentazione di ricetta medica. La vendita del Kevadon iniziò il 1° aprile 1961. Sin dall'inizio la Merrell allegò un avvertimento sulla neurite multipla, ma questo era formulato in modo ambiguo in quanto si affermava che i sintomi scomparivano immediatamente quando si cessava di prendere il farmaco. Questa errata presentazione dei fatti fu mantenuta sulle istruzioni per l'uso fino a quando il farmaco fu ritirato, malgrado il fatto che numerosi rapporti scritti non dessero al-

cuna indicazione che il danno al sistema nervoso era sempre reversibile. Al contrario, molti ricercatori sottolinearono ripetutamente la persistenza e la mancanza di miglioramento dopo la cessazione della somministrazione del farmaco.

Il 1° settembre 1961 un'altra ditta, la Frank W. Horner Company, informò il Consiglio d'amministrazione della Food and Drug della loro intenzione di distribuire il talidomide sotto il nome di Talimol. La Horner fu autorizzata dalla Merrell di fare riferimento alla loro domanda di registrazione del nuovo farmaco Kevadon, e l'11 ottobre 1961 il Talimol ottenne il nulla osta per la vendita. Dal 12 dicembre la Strong Cobb Arner of Canada produceva le compresse di Kevadon per la Merrell come ditta fornitrice alternativa.

Pertanto il talidomide era stato venduto solo per poco tempo quando il 29 novembre 1961 la William S. Merrell Co. fu informata dei sospetti del dottor Lenz riguardanti il nesso fra certe malformazioni e il talidomide. Durante una riunione con i rappresentanti del Food and Drug Directorate fu elaborata di comune accordo una lettera in cui si avvertivano le persone interessate di non prescrivere il talidomide alle donne incinte e alle donne in fase di pre-menopausa che avrebbero potuto rimanere incinte. Sulle buste delle lettere era chiaramente scritto "Avvertimento farmacologico"; queste furono mandate il 5 dicembre a tutti i medici in Canada. Il farmaco continuava ad essere venduto sul mercato, e quando altri rapporti sulle malformazioni causate dal talidomide apparvero sulla stampa medica, la Merrell inviò una seconda lettera di monito il 21 febbraio 1962.

Il 23 febbraio 1962 la rivista "Time" pubblicò un articolo intitolato *Incubo di un sonnifero.* Questo articolo conteneva una breve storia del talidomide, comprendente sia le constatazioni del dottor Lenz che quelle del dottor A. L. Speirs dello Stirlingshire, ed evidentemente si basava su articoli scientifici che erano apparsi sulla notissima rivista medica "Lancet." Il "Time" non aggiunse alcuna speculazione "sensazionale" ma F. J. Murray della William S. Merrell Co. di Cincinnati, in una lettera indirizzata al dottor Morrell, direttore del Food and Drug Directorate (FDD), dichiarò di essere rimasto "sbalordito dal modo sensazionalistico di trattare la cosa e dalla man-

canza di obiettività" del "Time." La rivista americana affermava molto correttamente che il farmaco era stato ritirato dal mercato in Germania e in Inghilterra mentre la Merrell aveva soltanto mandato una lettera di monito ai medici. La stampa canadese reagí: perché il farmaco era ancora in commercio in Canada? Il dottor Morrell dell'FDD informò il "Toronto Star" che nel Canada "non si erano ancora verificati casi del genere" e che la prova di un rapporto fra il talidomide e le malformazioni "era soltanto di natura statistica."

Pochi giorni dopo, il 27 febbraio, il dottor Gordon Hewitson, un medico di Pointe Claire, Quebec, scrisse al dottor Morrell:

> Sei settimane fa ho visto un neonato con l'anormalità congenita di focomelia (estremità).
>
> Durante le prime otto settimane di gravidanza la madre ha preso una compressa al giorno di talidomide (Kevadon).
>
> Come sapete, questo farmaco è stato ritirato dal commercio in Gran Bretagna e il suo uso non è mai stato autorizzato negli Stati Uniti.
>
> La ditta che vendeva il farmaco in Canada inviò in dicembre un monito ai medici e un altro avvertimento fu distribuito la settimana scorsa. Ciò difficilmente può essere considerato una misura sufficiente per un farmaco cosí rischioso: dovrebbe essere assolutamente ritirato per impedirne l'uso.

Il 1° marzo un primario scrisse al dottor Morrell: "Temo che vi siano pochi dubbi, a giudicare dagli articoli che si susseguono a ritmo serrato e che io so che voi conoscete, sul fatto che vi sia qualcosa di piú di un rapporto casuale fra questo farmaco e il manifestarsi di gravi anormalità nei neonati."

Il numero dei rapporti aumentò nella stampa medica in cui la focomelia veniva messa in rapporto con il talidomide, e il 2 marzo il dottor Morrell fu costretto a richiedere ai produttori del talidomide di ritirare il farmaco dal mercato. Scrisse ai fabbricanti:

> Mercoledí 1° marzo 1962 ha avuto luogo una riunione dell'FDD per discutere l'opportunità di ritirare temporaneamente il farmaco talidomide dal mercato canadese.
>
> Tenuto conto delle crescenti domande da parte dei medici canadesi, nonché delle altre pressioni esercitate, abbiamo deciso di chiedervi di ritirare il vostro prodotto Talimol dal mercato canadese fino a quando non sarà accertata l'eventuale implicazione del farmaco nelle deformità congenite dei neonati.

Mi dispiace sinceramente di dover ricorrere a questa misura e non mi rimane che sperare che si arrivi presto a una soluzione del problema.

Secondo la rivista "MacLean's" del 19 maggio 1962, sei settimane dopo, il 10 aprile, il talidomide continuava ad essere venduto nei drugstore. Un giornalista del "MacLean's" telefonò a settantasette drugstore in undici città canadesi. Nessuno di essi vendeva piú il farmaco in nessuno dei negozi interpellati a Victoria, Vancouver, Regina, Quebec City, Fredericton o Halifax. I farmacisti di Winnipeg erano sconvolti dalla domanda; essi stavano risarcendo i clienti che portavano indietro i flaconi parzialmente vuoti. Tuttavia dei ventiquattro drugstore interpellati a Toronto, cinque stavano ancora vendendo il talidomide; a Edmonton tre su otto; a Montreal tre su tredici; e nella zona di Ottawa-Hull tre su otto. A un farmacista di Toronto fu chiesto perché il talidomide era ancora in vendita. Egli rispose: "Perché no? È sicuro per il maschio adulto, no?" Quando gli fu fatto notare che qualunque medicina che si trovasse in casa poteva essere presa da una donna, egli rispose: "Questo non mi riguarda. Non rimanderò indietro le giacenze fino a quando la gente non cesserà di chiedermi quel prodotto." Il Food and Drug Directorate, che non aveva preso misure per accertarsi che il ritiro era stato effettivamente eseguito, fu informato della situazione da un giornale.

Il dottor Morrell inviò immediatamente ulteriori istruzioni alla William S. Merrell Co. e alla Frank W. Horner Ltd.:

Con il ritiro in seguito alla nostra decisione il talidomide torna ad essere un nuovo farmaco e non deve essere venduto a nessuno, tranne a ricercatori qualificati allo scopo di raccogliere dati scientifici e clinici che potrebbero contribuire a dimostrare la sua sicurezza in certe condizioni raccomandate dal produttore. Tale vendita non contempla la vendita attraverso le farmacie.

La violazione delle regolamentazioni riguardanti nuovi farmaci, cioè la vendita di questo farmaco specifico da parte di un farmacista, può portare al sequestro del prodotto e/o un'azione legale nei confronti di chi l'ha venduto.

Il Dipartimento della sanità minacciò inoltre di applicare notevoli multe, fino a 5 000 dollari e tre mesi di detenzione. L'Associazione farmaceutica canadese scrisse ai

cancellieri della Associazione farmaceutica provinciale in una lettera del 10 aprile 1962:

È stato stabilito che la Frank W. Horner Ltd. e la William S. Merrell Co. facciano immediatamente i passi necessari per recuperare tutte le forniture dei loro prodotti rispettivamente, "Talimol" e "Kevadon." Inoltre, di fronte al rifiuto di rinunciare a rifornire i negozi, la loro attività fu puntellata da una lettera del Food and Drug Directorate. Vi sono ancora prove che essi continuano a rifiutarsi di rispettare le nuove disposizioni, sebbene sia difficile comprendere perché un singolo farmacista o un medico debbano assumere un simile atteggiamento. Pertanto, è possibile che vi siano ançora notevoli scorte di questo farmaco potenzialmente pericoloso in circolazione e vendute dietro presentazione di ricetta medica stilata probabilmente da un medico ignaro.

Nel frattempo l'opinione pubblica si era scatenata contro la politica adottata dal Food and Drug Directorate guidato dal dottor Morrell. Il 30 marzo il "Globe and Mail" diede il resoconto di una seduta al parlamento: "Sono passati tre mesi fra l'avvertimento di un produttore che un sedativo poteva essere pericoloso alle donne gravide e la richiesta del governo di ritirare questo farmaco dalla circolazione. La cosa è stata comunicata oggi ai Comuni." Fuori dalla Camera, il ministro della sanità, J. Waldo Monteith, subiva pressioni di ogni genere. Egli negava che vi era stato un ritardo nel rendere effettivo il ritiro del farmaco, il talidomide, in seguito al quale una donna di Winnipeg aveva dato alla luce un bambino deforme. "Il ministero doveva controllare i rapporti che erano molto schematici; si trattava soltanto di qualche voce o poco piú," egli disse. Alla Camera dei Comuni egli dichiarò: "Le informazioni date avevano carattere di statistiche, nel senso che i casi di certe malformazioni verificatesi nel gruppo di bambini nati da madri che avevano preso il farmaco erano leggermente superiori a quelle verificatesi in un gruppo di bambini nati da madri che non avevano preso il farmaco." Sappiamo che questa dichiarazione era in effetti una grave distorsione dei fatti. Il 3 febbraio 1962 il dottor Lenz aveva scritto sul "Lancet":

Signor... temo di non essermi sufficientemente spiegato nella mia lettera del 6 gennaio. Ho le prove inconfutabili che il "Contergan" (talidomide) ha un'azione teratogenica sull'uomo. La prova comprende: (1) sei casi in cui la madre rivelò prima del parto di aver preso il talidomide durante i primi mesi di gravidanza e in cui il neonato presentava maggiori malformazioni al momento della

nascita paragonabili a quelle constatate in casi retrospettivamente accertati. Quattro di questi casi fanno parte di tre serie non selezionate di nascite avvenute in clinica in cui (a) non vi fu nessun caso in cui la madre di un bambino normale aveva preso il talidomide fra la terza e l'ottava settimana dopo il concepimento, e (b) non ci fu alcun caso del tipo di malformazioni causate dal talidomide in cui la madre *non* aveva preso il farmaco.

(2). 55 casi di cui si conoscono l'esatta data della prescrizione e/o la somministrazione del talidomide, e che coincidono con il periodo di sviluppo degli organi malformati.

(3). Cinque serie di casi consecutivi raccolti indipendentemente dagli ospedali fuori Amburgo, e segnalatimi da ginecologi e pediatri.

Il numero di malformazioni che conosco connesso a una somministrazione del talidomide durante i primi due mesi di gravidanza sta attualmente aumentando al ritmo di 3-10 al giorno.

Robert H. Woodward della Merrell dichiarò in una lettera al dottor Morrell che Lenz non avrebbe fornito i dettagli delle cartelle cliniche su cui si basavano le conclusioni del suo articolo apparso sul "Lancet" il 3 febbraio. Considerando questa affermazione, è illuminante il seguente passaggio di Lenz:

Qualunque medico seriamente interessato alla eziologia delle malformazioni umane e che abbia una sufficiente conoscenza della lingua tedesca per leggere le cartelle cliniche e le lettere in tedesco è cordialmente invitato a studiare tutto il materiale in mio possesso per farne una valutazione critica.

Mentre mi dichiaro d'accordo con il dottor Burley (della Distillers) (13 gennaio) che è auspicabile che il problema debba essere risolto senza inutili agitazioni ed allarmismi, difficilmente riesco a immaginare che qualcuno possa considerare questi fatti senza agitarsi e senza allarmarsi.

Secondo il professor Lenz, la William S. Merrell Co. non cercò nemmeno di entrare in contatto con lui, se non altro per consultare il materiale fondamentale da lui raccolto.

La reazione violenta del pubblico cominciava a preoccupare l'industria farmaceutica per quanto riguardava la sua reputazione generale e tutte le ditte si unirono in blocco per appoggiare sia i produttori di talidomide che le sfortunate autorità che autorizzavano la vendita del talidomide nei rispettivi paesi. La Geigy Pharmaceuticals del Canada corse in aiuto del dottor Morrell.

P. B. Stewart della Geigy scrisse in una lettera del 13 aprile:

Allego un ritaglio di giornale del "Globe and Mail" che probabilmente avete già visto, a proposito del talidomide. Ritengo che il titolo dell'articolo sia estremamente sleale, e mi chiedo se lei non può ribattere a questo con una dichiarazione alla stampa in cui afferma che il farmaco è stato ritirato solo in Europa dopo circa tre o quattro anni di esperienza, mentre in Canada è stato immediatamente ritirato dopo essere stato sul mercato per meno di un anno, dopo la scoperta del rapporto fra ingestione di questo farmaco e malformazioni congenite. Penso che dovreste mettere maggiormente in risalto il fatto che le esperienze in Europa si sono prolungate per oltre tre anni prima che nascessero sospetti sul farmaco, e che il vostro ufficio agí nel piú breve tempo possibile tenuto conto dell'accuratezza con cui ci si occupa della protezione del pubblico canadese.

Il 15 aprile 1962 fu diffuso dalla stazione radio CKGM di Montreal il seguente comunicato:

Nel dicembre dello scorso anno due società americane riferirono ad Ottawa che il farmaco era pericoloso. Il 23 febbraio il direttore del Food and Drug Directorate di Ottawa contestò questo rapporto, ma il 2 marzo egli ordinò il ritiro del farmaco. Alla fine di marzo nacquero tre bambini senza braccia e senza gambe, le cui madri avevano preso il talidomide. I medici prevedono che ne nasceranno ancora. Il nostro Food and Drug Directorate non si occupa della faccenda. Chissà quante tragedie umane provocherà ancora questo atteggiamento di negligenza?

La Frank W. Horner espresse tutta la sua comprensione — erano ormai tutti nella stessa barca. "Inutile dire che vi facciamo i nostri migliori auguri per questo difficile periodo, dottor Morrell" (lettera del 17 aprile).

Non tutti i medici approvarono il ritiro del talidomide poiché molti di essi avevano fatte esperienze positive con il farmaco. L'atteggiamento del dottor Morrell viene pienamente dimostrato in una lettera del 27 aprile indirizzata a uno di questi medici:

Io penso che se i medici assumessero un atteggiamento come il vostro, vi sarebbero buone probabilità di reintrodurre il talidomide sul mercato canadese, e a questo fine vorrei incoraggiarvi a sollecitare con tutti i mezzi i vostri colleghi di farci sapere la loro opinione in merito.

Concludendo, sono certo che se la maggioranza dei medici canadesi vuole avere questo farmaco, ciò costituirà un forte argomento per la sua reintroduzione.

Retrospettivamente, bisogna rilevare il fatto che i funzionari responsabili delle autorità sanitarie di paesi come il Canada o la Svezia non hanno mai fatto il minimo ten-

tativo di mettersi in contatto con i centri di ricerca in Germania e in Inghilterra dove erano già stati segnalati diversi casi ed altri erano allo studio. Invece si fidavano completamente della politica vaga ed evasiva adottata dai fabbricanti del farmaco che, tenuto conto della situazione che si era venuta a creare, naturalmente potevano solo assumere un atteggiamento di difesa. Con la loro mancanza di iniziativa e di decisione, queste autorità vennero presto a trovarsi sul banco degli imputati insieme agli altri imputati, sotto gli occhi dell'opinione pubblica.

La situazione psicologica deve essere stata difficile per un medico che aveva prescritto il talidomide in buona fede a una donna che in seguito partorí un bambino deforme. Malgrado non avesse sospettato nemmeno per un istante che quel farmaco "completamente sicuro" potesse dare risultati cosí terrificanti, l'incontro con la madre e il bambino doveva avergli prodotto gravi sensi di colpa. Un istintivo sospetto nei confronti dei "farmaci miracolosi" risparmiò a quell'epoca a molti medici di trovarsi in una situazione del genere. Il dottor M. W. Black, del Grand Rapids Hospital di Manitoba, scrisse il 14 aprile al dottor Morrell:

> Per vostra informazione, è mia abitudine non usare mai nuovi farmaci quando quelli vecchi hanno dimostrato di essere efficaci. Nel caso del talidomide, per esempio, non ho visto nessun vantaggio che avesse potuto giustificare il rischio di usare un nuovo farmaco che poteva provocare effetti collaterali non ancora accertati, quando avevo a disposizione una vasta gamma di sedativi e di tranquillanti di provata efficacia e di cui si conoscevano gli effetti collaterali, meno gravi, che si potevano sicuramente prevedere. Perciò non ho mai tentato di usare quel farmaco.
>
> Nel caso di farmaci che hanno apparentemente alcuni effetti altamente auspicabili che non si ottengono con i rimedi piú vecchi e sperimentati, prima di impiegarli studio molto attentamente tutta la relativa letteratura che possiedo. In modo particolare, *non mi fido mai* dei rapporti inviatimi dai produttori. Le mie esperienze insegnano che il produttore di farmaci sul continente nordamericano può distribuire rapporti di parte di cui non ci si può fidare, e che sono spesso ambigui e frequentemente pericolosi.

Come contromisura l'industria farmaceutica cominciò una massiccia campagna attraverso i suoi uffici PR, normalmente attraverso le rubriche mediche dei grandi giornali. Per esempio, un articolo pubblicato sul "Times" di Londra il 1° agosto 1962, che negava qualsiasi responsabilità da parte dei produttori del talidomide di ciò che era

accaduto, fu distribuito ai funzionari del governo canadese, perché, come disse Robert F. Daily, direttore generale della Smith, Kline and French di Montreal: "Noi non abbiamo prodotto o venduto personalmente il farmaco, ma come una delle piú importanti società farmaceutiche siamo naturalmente interessati a incoraggiare la comprensione del pubblico per la nostra industria." Sembrava che Daily non fosse preoccupato del fatto che l'articolo apparso sul "Times" era ambiguo per quanto riguardava i test eseguiti per stabilire le proprietà teratogeniche del farmaco. Il "Times" scrisse a proposito di questo problema:

> Qui non si tratta di una faccenda in cui una ditta commerciale non ha fatto eseguire i test necessari che i farmacologi professionali, privi di qualsiasi interesse commerciale, avrebbero immancabilmente eseguito. Immancabilmente essi non li avrebbero eseguiti. [...] Retrospettivamente è naturale chiedersi: Perché non sono stati eseguiti i test per stabilire gli effetti teratogenici (produzione di malformazioni congenite)? La risposta è molto semplice: prima non si è mai parlato della necessità di eseguire simili test.

Daily avrebbe dovuto rendersi conto che la sua società nel 1957 aveva già sottoposto a test il tranquillante procloroperazina (Compazine) sia con esperimenti condotti su cavie che con esperimenti clinici per stabilirne gli effetti sul feto.

L'8 settembre si poteva leggere il seguente passaggio di un articolo pubblicato dalla "Winnipeg Free Press":

> Era inevitabile che come conseguenza delle tragedie prodotte dal talidomide vi sarebbe stato un certo panico nei confronti dei farmaci. Il pericolo è ora quello che, come è accaduto con il talidomide, gli effetti collaterali del trattamento possono essere piú dannosi del disturbo stesso.
>
> I rischi sono numerosi. In primo luogo, i pazienti, diventati improvvisamente sospettosi nei confronti di tutti i "farmaci miracolosi," possono rifiutarsi di prendere qualsiasi medicina indispensabile alla loro salute. Migliaia di medici si sono trovati in situazioni del genere durante queste ultime settimane.
>
> In secondo luogo, i governi potrebbero essere costretti dalle pressioni esercitate dalla pubblica opinione e emanare leggi restrittive che potrebbero inibire lo sviluppo di nuovi farmaci necessari, mentre non potrebbero costituire una reale garanzia contro una ripetizione dell'episodio del talidomide.

Ancora una volta si ripete l'affermazione ambigua:

Il farmaco non è stato sottoposto a test per stabilirne gli eventuali effetti teratogenici (produzione di malformazioni congenite) semplicemente perché in precedenza non si era presentato il bisogno di eseguire test del genere. In breve, nessuno ha mai pensato neanche lontanamente alla possibilità che esistesse una necessità del genere.

In Canada fu effettuata una inchiesta parlamentare sul caso del talidomide da parte del Food and Drug Directorate, ma i risultati non furono mai pubblicati. La Rokeah Pharmaceutical Association di Toronto scrisse il 28 agosto al dottor Morrell:

Vi scriviamo per esprimervi la nostra preoccupazione su ciò che noi pensiamo si possa definire solo noncuranza per quanto riguarda il senso di responsabilità del vostro dipartimento a proposito del talidomide.

In una lettera inviata da Morrell si afferma che il vostro dipartimento è stato informato nel novembre 1961 della possibilità di nascite di bambini malformati, dovute al farmaco, eppure solo nel marzo 1962, quasi quattro mesi dopo è stato ordinato il ritiro del farmaco dal mercato. Siamo dell'avviso che il novembre del 1961, quando arrivarono i primi rapporti e quando ne veniste a conoscenza, era il momento giusto per agire nel senso di ritirare il farmaco, o almeno di impedire le successive vendite in attesa di verificare i rapporti.

Il dottor Morrell rispose il 4 settembre: "Le regolamentazioni vigenti non ci autorizzano a proibire la vendita di un farmaco in Canada."

Il 16 agosto 1962, F. Hugh Wadey, il direttore generale canadese della William S. Merrell Co., affermava in una lettera indirizzata ai medici:

"Nella letteratura relativa al Kevadon non si è mai parlato di usare il farmaco contro la nausea da gravidanza." Nell'opuscolo intitolato *Kevadon — il sonno sicuro e profondo della Merrell*, stampato in Canada per conto della Merrell, nel capitoletto intitolato *Dati sulla sicurezza del farmaco* si legge: "Nulsen diede 100 mg di Kevadon a 81 donne gravide e Blasiu a 160 madri che stavano allattando. In entrambi i casi tutti i bambini nacquero o furono nutriti senza che si verificassero anormalità o effetti dannosi in seguito alla medicina." Non vi è alcun dubbio che i produttori del talidomide e le ditte che lo producevano su licenza fossero al corrente del fatto che questo farmaco veniva impiegato dai medici per il trattamento di donne incinte.

Nell'ottobre 1961 la Distillers pubblicò un avviso pubblicitario che conteneva questo passaggio: "Il Distaval può essere somministrato con la massima sicurezza alle donne incinte e alle donne che allattano, senza che si verifichino effetti dannosi sia nella madre che nel bambino." Malgrado non si parlasse della "nausea da gravidanza," il fatto importante è che l'uso del talidomide veniva generalmente raccomandato durante la gravidanza.

La dottoressa Helen Taussig, professoressa di pediatria alla Johns Hopkins University di Baltimora, fornisce altri esempi delle difficoltà incontrate nello scoprire la produzione e la vendita di farmaci contenenti talidomide. Ella cita un rapporto pubblicato dalla rivista brasiliana "O Cruzeiro" del 6 settembre 1962. La nascita di un bambino affetto da focomelia spinse un giornalista di quella rivista a indagare sul fatto. Tuttavia, gli fu detto che il talidomide non era in vendita in Brasile, ma in seguito alle sue ricerche scoprí che erano nati altri cinquanta bambini focomelici. Allora andò in una farmacia e acquistò un farmaco contenente talidomide. In seguito scoprí che anche altri farmaci del genere venivano prodotti a São Paolo e distribuiti in tutto il Brasile. Le autorità sanitarie svolsero allora un'indagine e scoprirono che il talidomide veniva venduto sotto cinque nomi diversi. Inoltre durante una perquisizione a sorpresa, durata dieci giorni, sequestrarono circa 2 500 000 pillole, 46 000 flaconi contenenti talidomide e 96 000 kg di sostanza pura nelle farmacie e nelle ditte farmaceutiche di São Paolo. Questo accadde nell'estate 1962.

In Italia il talidomide veniva venduto sotto dieci nomi commerciali diversi. Malgrado il verificarsi di casi di focomelia a Torino nel giugno 1962, alcuni di questi prodotti vennero ritirati in Italia solo nel settembre 1962.

In Argentina, la Astra tolse dal mercato i farmaci contenenti talidomide solo nel marzo 1962.

Secondo un articolo di Tadashi Kajii e Mamoru Shinohara, "il talidomide fu messo a disposizione del pubblico in Giappone sotto il nome commerciale di Isomin, prodotto dalla Dainippon Pharmaceutical Co. per la prima volta il 20 gennaio 1958, circa due mesi dopo il Contergan." In seguito, il talidomide e le sostanze composte che lo contenevano venivano prodotti da quattordici ditte sotto quindici nomi commerciali e venduti senza ricetta me-

dica. La piú grande fra queste ditte era la Dainippon e i suoi prodotti Isomin e Pro-Ban M dominavano il mercato giapponese nella misura del novanta per cento prima che fossero ritirati.

Il 17 maggio 1962, in considerazione dei rapporti ricevuti dall'Europa, in cui si associavano le malformazioni congenite al farmaco, cinque di queste quattordici ditte volontariamente decisero di fermare la produzione e la distribuzione del talidomide. Le notizie sui neonati danneggiati dal Contergan in Europa erano frequentemente apparse sulle riviste mediche e sui giornali in Giappone; ma il nome di talidomide veniva usato quasi esclusivamente come tale e non veniva citato in rapporto all'Isomin, per cui non tutti i medici erano al corrente di questo rapporto. Il 13 settembre 1962 infine queste cinque ditte dichiararono che si accingevano a ritirare dal mercato i farmaci contenenti il talidomide, e l'operazione fu portata a termine nel gennaio 1963, oltre un anno dopo il ritiro dal mercato del farmaco da parte della Grünenthal.

Cosí, in Giappone nacquero centinaia di bambini malformati in seguito al consumo di talidomide da parte delle madri incinte, *dopo* che Lenz, McBride ed altri avevano rivelato gli effetti teratogenetici del farmaco.

7

LA PROVA CHE IL TALIDOMIDE FU LA CAUSA DEL DISASTRO

Attualmente, tutte le autorità preposte al controllo dei farmaci nei paesi sviluppati del mondo, con la probabile eccezione del Giappone, hanno riconosciuto come un dato di fatto gli effetti dannosi del talidomide sui bambini non ancora nati, e nella maggior parte dei casi ciò portò a una notevole restrizione delle regolamentazioni sui farmaci. Alla luce della catastrofe del talidomide ora quasi tutte le autorità richiedono che ogni nuovo farmaco immesso sul mercato venga sottoposto a test per accertare i suoi effetti sul feto. Persino alcuni dei produttori di talidomide, per esempio la Richardson Merrell Co. negli Stati Uniti e la Astra Co. in Scandinavia, ammettono ora che il talidomide era responsabile delle epidemie di focomelia verificatesi nei paesi in cui il farmaco era distribuito. La ragione dell'atteggiamento delle autorità giapponesi va ricercata certamente nel fatto che ora i funzionari giapponesi sono coinvolti in processi civili per non aver preso alcuna misura per rendere obbligatorio il ritiro del talidomide dal mercato per oltre un anno dopo essere stati informati sia delle rivelazioni del dottor Lenz che dell' avvenuto ritiro del farmaco dal mercato in altri paesi. L'unica spiegazione razionale dell'atteggiamento delle autorità giapponesi è che davanti ai loro tribunali esse devono aver sostenuto che non era mai stato dimostrato che il talidomide danneggia l'embrione. Qualsiasi altra giustificazione equivarrebbe a una ammissione di colpa.

Storie piú o meno fantastiche hanno riempito le pagine della stampa profana sulle ragioni di questo particolarissimo tipo di malformazione, e ciò ha indubbiamente confuso il pubblico. Sembra pertanto doveroso esaminare piú da vicino i fatti.

In un'epoca in cui l'esistenza della nostra società è

cosí scientificamente radicata e dipende cosí profondamente dalla scienza, c'è da stupirsi nel vedere quante poche persone operanti in altri campi, come i politici o gli avvocati, siano familiari con i princípi che stanno alla base del pensiero scientifico. Molte di queste persone sono spesso coinvolte nel fatto di dover prendere decisioni in campo scientifico a livello amministrativo; ciò non solo è sconcertante ma anche pericoloso per la stessa società e per la sicurezza degli individui.

La medicina è una delle scienze biologiche e come tale è una scienza empirica, cioè è basata sull'osservazione. I risultati della medicina si ottengono applicando il *metodo scientifico*, uno dei cui princípi fondamentali è il *rifiuto dell'autorità*, cioè il rifiuto di accettare una affermazione semplicemente perché qualcuno l'ha scritta o detta. Il vero scienziato vuole una conferma di ogni affermazione, ricorrendo a un metodo indipendente di verifica.

Poiché la fonte ultima di tutti i fatti nella scienza è l'osservazione, il modo in cui si raccolgono le osservazioni è della massima importanza. Un errore di osservazione compromette tutte le fasi successive, e tutto lo sforzo scientifico rischia di andare a vuoto ancora prima di essere cominciato. La difficoltà sta in larga misura nelle prevenzioni non sospettate. La gente spesso vede ciò che *vuole* vedere od osserva ciò che essa pensa di dover osservare. Piú è descrittivo e non-quantitativo il settore specifico della scienza, e piú è grande la possibilità di questo tipo di influenza. In astronomia o in una scienza altamente esatta come la fisica, il ricercatore può essere meno influenzato da prevenzioni personali. Ma un settore semi-quantitativo, meno esatto delle scienze naturali, come la medicina clinica, in cui si descrivono processi complessi che a volte sono difficilmente misurabili con precisione, il pericolo che fattori personali possano influenzare le osservazioni diventa molto maggiore.

Dopo aver fatto un'osservazione, il passo successivo del metodo scientifico è quello di definire un *problema*. Che cosa fa sí che le cose avvengano in questo modo o in quell'altro modo? Perché una domanda del genere acquisti valore scientifico essa deve essere sia attinente che verificabile. In questo modo, domande filosofiche come per esempio "perché esistiamo?" oppure "qual è lo scopo della nostra vita?" escono dal campo della scienza.

Il terzo passo del metodo scientifico, dopo aver posto la domanda relativa, consiste nel postulare una ipotesi. Le ipotesi non possono essere accettate fino a quando non sono state verificate da qualche tipo di controllo, e questo è il quarto passo del metodo scientifico. Successivi esperimenti e indagini possono dimostrare o no l'ipotesi "di lavoro" iniziale. In questo modo le ipotesi vengono costantemente perfezionate o cambiate.

Malgrado i piú ingegnosi obiettivi e la piú accurata sperimentazione il risultato a volte non è rappresentato da un chiaro "sí" o "no." Questo vale soprattutto per gli esperimenti biologici come la sperimentazione di un farmaco sull'uomo o sugli animali, quando vi sono *variazioni biologiche* fra gli individui. Durante la sperimentazione di un farmaco in cui si verifica una certa azione farmacologica di esso è assolutamente certo che non tutti i membri di un gruppo di persone trattate con quel farmaco reagiranno allo stesso modo. Alcuni reagiranno di piú, e altri forse non reagiranno affatto. I risultati ottenuti possono corrispondere a circa il settanta per cento degli effetti mostrati dai pazienti, mentre il dieci per cento potrà aver mostrato effetti ambigui e il venti per cento nessun effetto rispetto al gruppo di controllo in cui venti pazienti su cento hanno mostrato l'effetto e in cui cinque casi sono dubbi.

Se dopo l'esperimento non si è arrivati a un chiaro "sí" o "no" il passo successivo è quello di ricorrere al metodo matematico statistico per dimostrare se la differenza osservata fra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo è autentica, o se eventualmente è dovuta a variazioni casuali. Si può dire con la massima tranquillità che le sole statistiche, applicate a determinati dati biologici, non possono mai dare una prova assoluta di qualche cosa come per esempio un teorema geometrico di Euclide. Il trattamento statistico porta a una valutazione della *probabilità* che una certa ipotesi sia corretta. Infatti, la scienza empirica nel suo complesso non può mai fornire una prova assoluta in questo senso, ma si occupa dei diversi gradi di ordine delle probabilità.

Quando un'ipotesi è stata avallata da numerosi tipi diversi di osservazioni e di esperimenti, la si può considerare una *teoria.* Una buona teoria non solo mette in relazione fra loro, da un lato, fatti che precedentemente

non sembravano essere in relazione fra loro e che non potevano essere spiegati su una base comune, ma predice anche fatti nuovi. Essa profetizza certi risultati. La *profezia scientifica* tuttavia non dice che qualche cosa accadrà sicuramente, ma solo che qualche cosa accadrà con un certo grado di probabilità.

Quando le teorie si sono dimostrate universalmente valide e quando presentano un alto grado di probabilità, vengono considerate *leggi naturali.* È una questione di esperienza universale il fatto che la miscelazione di un gas caldo con un gas freddo sia irreversibile. Nessuno ha mai osservato che le molecole di un simile gas spontaneamente si dividono in una parte calda che contiene le molecole che si muovono piú rapidamente, e in una parte fredda che contiene le molecole che si muovono piú lentamente. Analogamente, non abbiamo mai visto l'acqua salire spontaneamente su una collina. Di conseguenza, le *leggi naturali* sono state formulate in modo tale da contemplare queste situazioni (per esempio, la seconda legge della termodinamica e la legge di gravità). Tuttavia, le previsioni di tali leggi non sono assolute, ma rimangono su una base statistica. Una pietra di quarzo che pesa 1 kg contiene circa 10^{25} molecole di SIO_2. La probabilità statistica che tutte queste molecole si muovano *simultaneamente* in una direzione contraria alla gravità, sebbene la cosa esista, e possa persino essere calcolata, è cosí infinitesimale che si può affermare che non si verifica mai. Tuttavia, se consideriamo le molecole degli individui, la situazione cambia notevolmente.

È importante rendersi conto di questi fatti poiché di pochi altri concetti si è abusato tanto da dire "scientificamente dimostrato" o "non dimostrato."

Quando i produttori del talidomide impiegavano il metodo scientifico per i loro scopi promozionali, essi si accontentavano spesso di un materiale che nemmeno su base statistica sarebbe stato sufficiente per fornire una decente ipotesi di lavoro. Quando la Chemie Grünenthal disse in seguito "scientificamente non dimostrato" allorché si trovò di fronte agli effetti disastrosi del talidomide, essa impiegò il termine nel senso in cui nemmeno le leggi gravitazionali avrebbero corrisposto alle sue esigenze.

Per quanto riguarda l'esplosione di focomelia in diversi paesi, l'obiettivo, analogamente a molti altri studi

scientifici, era quello di spiegare la *causa* di un certo fenomeno. Ottenere la dimostrazione assoluta che un rapporto di causa ed effetto esiste fra due avvenimenti può essere una cosa non tanto semplice. Se le circostanze che portano a un determinato effetto hanno sempre qualche fattore in comune in una varietà di casi, quel fattore può essere la causa dell'avvenimento. Tuttavia, ciò non costituisce una prova poiché vi può essere anche qualche altro fattore comune operante.

Sarebbe sbagliato concludere per esempio, partendo dalla constatazione che Scotch e Soda, Gin e Soda e Bourbon e Soda provocano tutti uno stato di intossicazione, che la Soda è la causa dell'intossicazione. Il metodo della scoperta di un fattore comune (il metodo di concordanza) può spesso essere applicato come primo passo, ma raramente porta a risultati definitivi.

Nel caso dell'esplosione della focomelia la gente tentò di localizzare un po' dovunque il fattore comune di tutti quei casi. Lenz rintracciò il talidomide in quattordici casi su venti, e in tre casi si sospettava che fosse stato ingerito talidomide. Le cifre non sono impressionanti fino a quando non si paragonano alla frequenza di questo tipo speciale di malformazione in una popolazione dove *non* è stato affatto consumato il talidomide. Negli esperimenti biologici si considera, in situazioni piú rigorose, che una differenza statistica è importante se la probabilità che una simile differenza si verifichi per caso è meno dello 0,1 per cento, vale a dire solo un caso su mille. Questo fattore era già presente nel materiale originale di Weicker, professore di genetica umana di Bonn, materiale dal quale risultava che in cinquanta famiglie erano nati bambini deformi contro cinquanta famiglie che avevano avuto bambini normali. La probabilità che non vi fosse un rapporto casuale era inferiore a uno su diecimila. Quando furono raccolti i dati delle cliniche universitarie di Bonn, Düsseldorf, Colonia, Kiel, Magonza e Münster all'inizio di dicembre 1961 (dal comitato di specialisti del Dipartimento della sanità del Ministero degli interni del Land Nordrhein-Westfalen) si poté calcolare che la probabilità che la differenza osservata potesse essere attribuita al caso era inferiore a uno su 10 000 000. Verso l'inizio del 1962 questa era aumentata a uno su 10^{40} (cioè a 10 seguito da quaranta zeri).

Questo metodo di chiarire il rapporto fra causa ed effetto in cui due gruppi di circostanze differiscono solo per un fattore, e le circostanze in cui è presente un fattore portano a un certo fenomeno e le altre no, è chiamato il *metodo della differenza.*

Nel caso del talidomide naturalmente era escluso l' esperimento diretto sull'uomo. Malgrado ciò, si conoscono diversi casi che in termini scientifici potevano essere considerati equivalenti a un esperimento pianificato.

Il professor Lenz parlò di un caso nel febbraio 1962, cioè tre mesi dopo che il talidomide era stato ritirato dal mercato, in cui una donna gravida, perché colpita da un raffreddore, ricevette da un medico una confezione di talidomide contenente il farmaco Peracon-Expectorans. La somministrazione di questo farmaco fu registrata sulla scheda del dottore. Lenz non dice se il medico in questione sapeva che il Peracon-Expectorans contenesse talidomide oppure se egli non credeva alla affermazione che il talidomide potesse causare malformazioni. La seconda ipotesi sembra molto probabile tenuto conto della intensa pubblicità svolta dai rappresentanti della Chemie Grünenthal che affermavano che non vi era alcuna prova che il talidomide provocasse simili effetti, e che erano stati gli articoli sensazionali della stampa che avevano costretto la società a ritirare il farmaco. Caduto nelle mani di certi esponenti della stampa e di altri mezzi di informazioni, animati da spirito di collaborazione, questo argomento portò i suoi frutti, e indubbiamente riuscí a dimostrare la nascita di diversi bambini malformati dopo che il farmaco era stato ritirato. La donna descritta da Lenz nell'ottobre 1962 diede alla luce un bambino con malformazioni alle estremità.

Durante il famoso processo dell'assassinio di Lovanio celebrato in quella stessa città, il professor Hoet di Lovanio forní le prove riguardanti le caratteristiche teratogenetiche del talidomide. Durante i giorni in cui si svolse il processo, una donna che vi partecipava andò da Hoet e gli chiese se il talidomide era veramente tanto pericoloso dicendogli che era incinta e che aveva appena preso alcune compresse. Il professor Hoet la biasimò e le disse di distruggere immediatamente le compresse che le erano rimaste. Otto mesi dopo quella donna diede alla luce un bambino deforme.

Si conoscono effettivamente molti casi in cui il consumo di talidomide durante la fase critica della gravidanza poté essere accertato prima del parto, e in cui si poté esercitare un particolare controllo clinico a priori, prima che si conoscesse l'esito della gravidanza. I risultati di questi studi non furono diversi da quelli retrospettivi.

In Svezia, l'aborto medico fu autorizzato in pochi casi in cui il consumo del talidomide era avvenuto durante
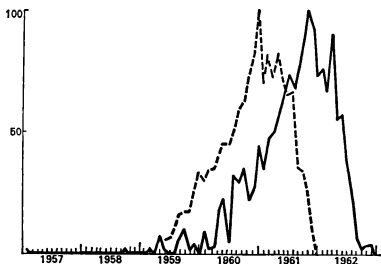
Grafico sul rapporto tra malformazioni dovute al talidomide e vendite del talidomide (per la Germania escluso Amburgo).

-- -- -- Vendite di talidomide (gennaio 1961 = 100).
—— 845 anormalità dovute al talidomide (ottobre 1961 = 100).

la fase critica e in cui fu possibile accertare che il feto era malformato. Il fatto che il talidomide provocasse le malformazioni in questione è ulteriormente dimostrato da diverse altre testimonianze.

1. La frequenza delle malformazioni che si verificarono epidemicamente in Germania in seguito alla libera vendita del talidomide nell'arco di tempo di poco meno di un anno (vedi grafico sopra). Otto o nove mesi dopo il ritiro del talidomide dal mercato l'ondata delle tipiche malformazioni scomparve con la stessa rapidità con cui era comparsa, dopo un lasso di tempo uguale a quello seguito all'introduzione del farmaco.

2. La distribuzione geografica delle malformazioni focomeliche del tipo causato dal talidomide coincide con le aree di vendita del talidomide. Nei paesi in cui la sostanza non era in vendita, come per esempio la Francia, gli Stati Uniti e i paesi dell'Est europeo, tranne alcune eccezioni, non fu registrato un aumento di simili malformazioni. Nella maggior parte dei casi eccezionali in cui si riscontrarono simili malformazioni in questi paesi, fu accertato che le madri avevano preso il talidomide portato da luoghi dove il talidomide era in vendita, oppure che il farmaco era stato impiegato per scopi di ricerca (come negli Stati Uniti). La frequenza della malformazione in diversi paesi è proporzionale al successo di mercato del farmaco. Dopo la Germania occidentale, il Giappone e la Gran Bretagna registrarono il numero piú alto di casi di focomelia. Seguono poi l'Irlanda, il Canada, l'Australia e la Svezia.

3. Accurati studi hanno dimostrato che l'esatto calcolo del periodo in cui il talidomide fu consumato e la gravità e il tipo delle malformazioni conseguenti corrispondono alla successione dello sviluppo degli organi, stabilito dalla embriologia medica. Il consumo di talidomide fra il trentaquattresimo e trentottesimo giorno dopo l'ultima mestruazione normalmente è seguito da malformazioni alle orecchie, da anormalità di alcuni nervi cranici e a volte da una duplicazione dei pollici. Non sembra che si sia verificata la completa mancanza di braccia quando il talidomide fu consumato prima del trentanovesimo giorno. Gravi anormalità delle braccia e delle gambe sono state attribuite al consumo di talidomide fra il quarantaduesimo e il quarantottesimo giorno. La mancanza della cistifellea e la anormalità del duodeno (la prima parte dell'intestino tenue) nonché la maggior parte delle malformazioni del cuore furono provocate fra il quarantesimo e quarantacinquesimo giorno, mentre difetti minori del pollice e a volte costrizioni del retto (la parte finale dell'intestino crasso) furono il risultato del consumo di talidomide verso il cinquantesimo giorno circa, la fine del periodo critico. Durante un importante simposio di teratologia, patrocinato dal Wellcome Trust e dalla fondazione CIBA, che ebbe luogo a Londra nel 1965, il professor Lenz discusse il rapporto fra il periodo in cui il talidomide era stato consumato e le malformazioni

osservate: "Ritengo che questi dati costituiscano la prova definitiva dell'esistenza di un rapporto causale fra l'ingestione del talidomide da parte di una donna incinta e la nascita di un bambino malformato. Almeno non riesco a immaginare un'altra spiegazione soddisfacente di una simile correlazione costante e biologicamente significativa fra periodo di ingestione del talidomide e tipo di malformazione." Nessuno obiettò a questa conclusione. A quel simposio erano presenti gli esperti in teratologia e in embriologia medica di tutto il mondo, nonché i rappresentanti delle autorità preposte al controllo dei farmaci di molti paesi e gli scienziati di molte note società farmaceutiche.

4. Attraverso gli esperimenti compiuti su animali è stato possibile produrre le malformazioni da talidomide in una serie di specie animali: conigli, topi, ratti, cani, maiali e scimmie. Nel caso delle scimmie i risultati sono particolarmente impressionanti in quanto il tipo di malformazioni è molto simile a quello riscontrato nell'uomo.

5. Il professor Weicker infine fornisce la seguente prova convincente:

Weicker arguí che quella parte della popolazione interessata alla effettiva produzione dell'agente teratogenetico, responsabile dell'ondata di focomelia in Germania occidentale, doveva aver avuto maggiori possibilità di accedere all'agente in questione e quindi doveva essere colpita da esso in misura maggiore. Non appena i sospetti cominciarono a cadere sul talidomide, Weicker analizzò la frequenza delle malformazioni delle estremità e delle orecchie fra i bambini nati da madri che lavoravano alla Chemie Grünenthal e da madri i cui mariti erano dipendenti della fabbrica, e trovò che effettivamente la frequenza era di venti volte maggiore rispetto ai casi verificatisi nel Nordrhein-Westfalen.

Secondo gli specialisti, nel campo della medicina vi sono poche sindromi patologiche nell'uomo ad eccezione di certi disturbi infettivi la cui causa è stata spiegata tanto dettagliatamente e accuratamente quanto le embriopatie da talidomide (sindrome simile a quella della focomelia prodotta dal talidomide). È inequivocabilmente accertato che il talidomide fu la causa dell'esplosione della focomelia in Germania occidentale e in altri paesi, e que-

sto fatto è universalmente accertato oggi dalla scienza medica.

Le obiezioni avanzate possono, senza alcuna eccezione, essere facilmente confutate. Le argomentazioni e le speculazioni piú ricorrenti avanzate dai fabbricanti di talidomide e dalle persone cointeressate sono le seguenti:

1. Altri fattori esogeni oltre il talidomide possono essere stati la probabile causa delle tipiche malformazioni.

Dall'esame di oltre 100 sostanze (additivi alimentari, detersivi, ecc.) solo il talidomide mostra una correlazione con queste malformazioni speciali. Nessuna correlazione positiva con altri farmaci, fumo o alcool è mai stata riscontrata.

2. Le malformazioni si sono prevalentemente verificate nelle famiglie in cui le madri guardavano spesso la televisione. Le radiazioni X dallo schermo televisivo potrebbero essere state responsabili delle malformazioni.

I raggi X emanati dai tubi dei televisori sono cosí blandi (deboli) che non passa quasi nulla attraverso lo schermo di vetro del televisore. La quantità di radiazioni in questione è trascurabile in confronto alla esposizione alle basse concentrazioni di isotopi radioattivi contenuti nei materiali di costruzione impiegati, alle radiazioni cosmiche, ecc. A parte queste considerazioni fisiche, questa forsennata speculazione è confutata dal fatto che nessuna malformazione di questo tipo si è verificata nei paesi in cui il talidomide non era in vendita, e dove erano in uso identici apparecchi televisivi. Infine, le madri della Germania occidentale guardavano frequentemente la televisione, sia prima che dopo il talidomide, evidentemente senza avere alcun effetto negativo.

3. Le malformazioni potrebbero essere state causate dalle particelle radioattive degli esperimenti fatti con le bombe atomiche.

Se si accettasse questa affermazione, rimarrebbe un mistero perché in Occidente sia stata colpita dall'ondata di focomelia la Repubblica federale e non la Francia e perché la Repubblica Democratica Tedesca e la Cecoslovacchia siano sfuggite a Est, malgrado il fatto che le particelle radioattive siano state distribuite in misura uguale su tutta l'Europa centrale.

4. Le malformazioni avrebbero potuto essere causate da tentativi non riusciti di aborto.

Non vi è alcuna conferma di questa affermazione clinica. Nella maggior parte dei casi questi bambini malformati sono stati desiderati dai genitori. Non vi è stata nessuna nuova tecnica abortiva, o abortivi come quelli impiegati in campo penale o medico particolarmente fra il 1958 e il 1962. Gli aborti sono stati tentati prima e dopo il periodo in cui il talidomide era in vendita senza che si fossero osservati questi tipi particolari di malformazioni.

5. Certi fattori costituzionali, psicologici o ereditari nell'organismo della madre avrebbero potuto provocare queste malformazioni.

Bisogna sottolineare in modo particolare il fatto che le madri di questi bambini malformati appartenevano a tutti gli strati sociali e vivevano in tutte le parti del mondo. Appartenevano a diverse razze e a tutti i gruppi di età feconda. La maggior parte delle gravidanze ebbe un decorso assolutamente normale senza alcun sintomo patologico. In quasi tutti i casi non vi era mai stata una anormalità ereditaria nella famiglia. Inoltre, molte di queste madri partorirono bambini normali prima e dopo il talidomide. Non è stato possibile collegare l'incidenza di queste malformazioni a nessun tipo di cambiamento patologico nella madre durante la gravidanza. L'unico fattore comune a tutte queste donne durante la gravidanza fu l'ingerimento del talidomide.

6. Simili malformazioni sono state osservate anche prima dell'introduzione del talidomide.

Come abbiamo sottolineato nei capitoli introduttivi, la frequenza di questo tipo particolare di malformazione non ha mai superato la proporzione di uno su quattro milioni. Prima del talidomide pochissimi medici avevano persino mai visto un simile quadro di malformazioni.

7. È stato affermato che le madri avevano partorito bambini colpiti dalla tipica focomelia in Germania negli anni 1958-1962, senza che avessero preso il talidomide.

I casi citati sono stati da allora riesaminati. Ora è chiaro che quelle madri facevano parte di quel gruppo di donne che non riusciva a ricordare quali farmaci avesse preso durante la gravidanza. In alcuni casi, ammisero di aver preso qualche tranquillante o sonnifero ma non riuscivano a ricordare il nome del farmaco. In seguito a un accurato controllo degli archivi delle farma-

cie, dei medici e degli ospedali, si riuscí a stabilire persino che nella maggior parte di questi casi era stato preso il talidomide. Spesso la madre non sapeva nemmeno che il farmaco contenesse talidomide poiché era stato venduto sotto un nome diverso da quello di Contergan (Grippex, Peracon-Expectorans, Algosediv, ecc.). Poche donne ammisero di non aver risposto intenzionalmente alle domande perché avevano un "senso di colpa."

Infine sono state avanzate alcune obiezioni che dovevano mettere in dubbio il rapporto causale fra talidomide e malformazioni, ma che in questo contesto sono poco rilevanti. Poiché indubbiamente hanno causato molta confusione, esse saranno discusse qui di seguito.

8. Madri che asseriscono di aver preso il talidomide durante la fase critica hanno partorito bambini assolutamente normali.

Non si sa con precisione in quanti casi si sia verificato ciò e si discute ancora sul potere del talidomide di produrre le malformazioni. Tuttavia, tutto sta ad indicare che il talidomide è un teratogeno estremamente potente che produce malformazioni quando viene ingerito durante il periodo critico in una misura fra il 60 e il 100 per cento dei casi. Nelle scimmie, in cui le malformazioni prodotte sono straordinariamente simili a quelle osservate nell'uomo e in cui si può fare un test controllato, la frequenza della malformazione è quasi sempre del 100 per cento, cosa che comprova l'alta incidenza riscontrata nell'uomo. Per ovvi motivi, è a volte abbastanza difficile controllare retrospettivamente, per esempio, il fatto che il talidomide sia stato realmente ingerito durante il periodo critico e non poco tempo prima o poco tempo dopo. In alcuni dei casi registrati, malgrado il fatto che i bambini non presentassero malformazioni clamorose e facilmente visibili, in seguito, quando furono sottoposti a una approfondita visita medica, si scoprirono difetti minori ai pollici o agli organi interni.

Se il talidomide ha causato queste speciali malformazioni, in linea di massima non è importante sapere se il talidomide presentava i suoi effetti nei bambini malformati nella misura del 70, 80 o 95 per cento dei casi in cui il farmaco era stato preso durante il periodo critico. Ogni biologo sa che in un gruppo di organismi viventi vi è *sempre una variazione individuale* nella sensibilità, di-

ciamo, verso un veleno o un farmaco. In seguito a questa variazione biologica naturale alcuni individui sono piú colpiti rispetto ad altri, oppure non sono colpiti del tutto. Se si dà circa 0,5 mg di stricnina, per via intraperitoneale, a un certo tipo di ratti, circa il 50 per cento degli animali morrà. Il fatto che il rimanente 50 per cento sopravviva non può naturalmente essere preso come una prova contro un rapporto causale fra l'ingerimento della stricnina e la morte dei ratti.

9. Non si conosce il meccanismo complicato dell'azione del talidomide e quindi non si può dimostrare che il talidomide abbia causato quelle malformazioni. Questa obiezione fu avanzata dal professor Erich Blechschmidt dell'università di Gottinga quando fu chiamato dalla Chemie Grünenthal a testimoniare in veste di esperto durante il processo di Alsdorf.

Questa argomentazione è logicamente falsa. Per stabilire il rapporto fra causa ed effetto non è necessario conoscere esattamente tutte le fasi intermedie attraverso le quali la causa infine produce l'effetto visibile. Nessuna delle industrie farmaceutiche che vendono il farmaco sembra aver dubitato del fatto che il talidomide fosse effettivamente un buon sonnifero sebbene il meccanismo dell'azione sonnifera del talidomide non sia noto. Il meccanismo particolareggiato della maggior parte dei farmaci continua ad essere sconosciuto, ma nessun medico dubita per questo del loro effetto quando vengono impiegati clinicamente. Nel caso dei barbiturati non è ancora del tutto chiaro come questi composti provochino la sonnolenza. Ma nessun medico ragionevole si permette di dubitare di questo effetto provocato dai barbiturati. Ciò che avviene dal momento dell'assorbimento delle radiazioni ionizzanti, simili ai raggi gamma, fino al manifestarsi della malattia da irradiazione è in larga misura sconosciuto, ma non per questo gli scienziati dubitano del fatto che una simile irradiazione, se data in una determinata dose, sarebbe capace di produrre un danno da irradiazione. La conclusione che i barbiturati o il talidomide provocano il sonno è dimostrata dall'esperienza. Il talidomide non produceva il sonno in *ogni* singolo paziente, ma in una larga percentuale di pazienti che avevano difficoltà ad addormentarsi, il talidomide aveva un effetto benefico. In un caso singolo non si può dire che il consumo di cinquanta

sigarette al giorno necessariamente porti a complicazioni delle vie respiratorie, o al cancro polmonare. Ciò che si può asserire è che la probabilità che un simile individuo contrarrà questi disturbi è tot volte maggiore di quanto accadrebbe se non fumasse del tutto. Nel caso dei farmaci in cui si somministrano minuscole quantità della sostanza attiva — nell'ordine da una frazione di un milligrammo fino a un grammo — il composto aggiunto viene distribuito fra le innumerevoli cellule degli organismi. Ogni singola cellula rappresenta una macchina complicata, fatta di elementi strutturali complessi (mitocondri, ribosomi, lisosomi, nucleo, membrana cellulare, ecc.) che sono costituiti principalmente da proteine, carboidrati e acidi nucleinici. Ogni singola cellula può contenere decine di migliaia di enzimi separati, di cui ognuno regola un processo chimico specifico. Questi processi separati formano unità funzionali controllate da sistemi di controllo a retroazione come un computer elettronico incredibilmente complicato. Le cellule separate a loro volta sono organizzate in tessuti che formano organi di varia complessità che a loro volta sono controllati da vari stimoli come gli ormoni, le sostanze trasmettitrici neurologiche, ecc. A questo si aggiunge il meccanismo dell'operazione di tutto l'organismo dell'uomo che è anche influenzato da fattori psichici e dall'ambiente che lo circonda.

La nozione "chiarire il meccanismo dell'azione" è necessariamente vaga. L'analisi di un processo fisiologico o biologico può andare avanti all'infinito. Se vogliamo essere precisi, in un'analisi di un complesso fenomeno biologico non accade mai di poter dire di avere "pienamente" chiarito il meccanismo dell'azione. Sicuramente è stato ignorato qualche particolare, oppure qualche processo chimico a livello molecolare non è stato capito adeguatamente. Sebbene il meccanismo dettagliato dell'azione del talidomide rimanga tuttora sconosciuto, si può dire che il talidomide agisce nel momento in cui passa dal flusso del sangue attraverso la parete della placenta fino al feto dove nel periodo dal 34° al 50° giorno dopo l'ultima mestruazione la sostanza produce malformazioni impedendo la divisione cellulare di organi specifici che si trovano in questa fase di sviluppo.

Tutti gli esperimenti dei farmaceutici, sia che vengano eseguiti su cavie che su uomini, si basano essenzial-

mente sull'osservazione di un effetto *finale* desiderato di qualche tipo, di cui si può valutare statisticamente l'incidenza. Se questo metodo di procedere fosse considerato non conclusivo, saremmo privi della maggior parte dei migliori farmaci che usiamo per combattere le malattie, ma ci mancherebbe anche la maggior parte della nostra moderna scienza biologica.

10. Un'ipotesi sul meccanismo dell'azione del talidomide che ha richiamato particolarmente l'attenzione della stampa profana e di altri mezzi di informazione trasse la sua origine dagli esperimenti compiuti su animali dagli scienziati inglesi Duke, Hellman e Tucker nel 1965. Questi ricercatori osservarono che il talidomide impediva il rigetto del tessuto trapiantato in seguito alla inibizione delle normali reazioni immunologiche. Sulla base di questa osservazione si è ipotizzato che il talidomide non causava la malformazione del feto ma che impediva l' aborto spontaneo dei feti già deformi. Il talidomide avrebbe avuto un effetto "promotore della vita" sugli embrioni deformati che in circostanze normali non sarebbero sopravvissuti. Questa ipotesi fu avanzata da Karl Ferdinand Kloos, un professore di patologia a Berlino e un testimone-esperto per conto della Chemie Grünenthal durante il processo di Alsdorf.

Mentre vi sono pochi dubbi sui risultati sperimentali di Hellmann e dei suoi collaboratori — l'attività "immuno-soppressiva" del talidomide è stata confermata da altri scienziati — le conclusioni tratte sono completamente sbagliate: è noto che la caratteristica di impedire il rigetto dei tessuti trapiantati sopprimendo la reazione immunologica del recipiente si verifica con una serie di composti chimici, cosa che accade anche con le irradiazioni con radiazioni altamente energetiche come i raggi X e i raggi gamma. Esempi di simili composti sono l'ametopterina (metotrexato), l'aminopterina e l'azaserina. Generalmente sono teratogenetici anche nei mammiferi, — uno di essi, l'aminopterina, si è rivelata teratogenetica anche nell'uomo — e provocano reazioni tossiche simili a quelle delle irradiazioni ionizzanti (composti radio-mimetici). Gli agenti immuno-soppressivi, comprese le radiazioni, sono ben lungi dall'essere "preservatori della vita"; essi impediscono normalmente la divisione delle cellule nei tessuti in fase di crescita. Cosí, l'osservazione che il talidomi-

de impedisce la reazione immunologica è in linea con la sua azione teratogenetica. È difficile comprendere perché solo i feti che presentano le malformazioni tipiche delle "embriopatie da talidomide" dovrebbero essere protetti dall'aborto ma non quelli che presentano altri tipi di malformazione. Se le speculazioni di Hellman, Duke e Tucker fossero corrette, i feti malformati che normalmente vengono abortiti (senza ingerimento di talidomide durante la gravidanza) dovrebbero presentare la stessa alta frequenza di malformazioni alle estremità e alle orecchie di quelle dei "neonati al talidomide." Questo invece non avviene. Le malformazioni causate dal talidomide vengono riscontrate tanto raramente quanto fra i bambini nati normalmente a termine.

Anche se queste speculazioni fossero corrette, sono chiaramente irrilevanti da un punto di vista legale — non cambiano di una virgola il problema fondamentale dell'eventuale responsabilità dei produttori per ciò che è accaduto. Anche in questo caso il talidomide rimarrebbe la causa ultima delle malformazioni, cioè senza ingerimento di talidomide non sarebbero nati bambini con simili deformazioni.

8

LA CONOSCENZA PREVENTIVA AVREBBE POTUTO EVITARE IL DISASTRO?

Le ditte farmaceutiche responsabili della distribuzione del talidomide si difesero affermando che prima del disastro del talidomide nessuno aveva pensato alla possibilità che i farmaci potessero danneggiare il feto, ad eccezione di certi agenti anti-cancro. Nessuna industria farmaceutica del mondo aveva eseguito alcun tipo di test per accertarsi della sicurezza del bambino non ancora nato quando si somministrava un farmaco durante la gravidanza. Fu soltanto il disastro del talidomide a rivelare questo tipo di effetti collaterali, e solo in seguito a ciò ebbero inizio intense ricerche in questo senso. Le case farmaceutiche sfortunatamente riuscirono abbastanza facilmente a comunicare le loro idee alla stampa, sorrette dalle dichiarazioni di "esperti" di vario genere, e persino oggi l'opinione pubblica in genere accetta questa versione del disastro "inevitabile." La sua credulità è stata naturalmente aumentata dall'azione svolta dalle autorità nei paesi dove l'uso del talidomide era permesso. Su queste autorità grava ora la grande responsabilità morale di ciò che è accaduto. Il fatto che la Food and Drug Administration degli Stati Uniti sia stata notevolmente piú vigile è cosa estremamente imbarazzante. Il Consiglio medico svedese ha affermato che si è trattato di un puro caso se l'uso del talidomide non è stato autorizzato dalla FDA. La medaglia d'oro del President's Award for Distinguished Federal Civilian Service non fu conferita per caso alla dottoressa Kelsey, come risulta chiaramente dagli archivi della FDA. I motivi per cui la dottoressa Kelsey si preoccupava dell'azione del talidomide sul bambino non ancora nato, a quell'epoca si basavano su certe considerazioni teoricamente rilevanti.

L'interesse della dottoressa Kelsey per l'effetto dei far-

maci sul feto risale all'epoca in cui era studentessa, nel 1943, quando ella, in collaborazione con Frances K. Oldham, svolse certi studi sulla scissione del chinino. Il team riuscí a dimostrare che, mentre il fegato dei conigli adulti scinde rapidamente il chinino, il feto del coniglio non riesce a farlo oppure ci riesce solo poco (*Studies on Antimalarial Drugs: the Influence of Pregnancy on the Quinine Oxidase of Rabbit Liver* di Francis K. Oldham e F. E. Kelsey, in "Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutica," n. 79, 1943, p. 81). Un farmaco che circola nel flusso di sangue di una donna incinta penetra nella placenta e raggiunge il feto dove può restarvi poiché il feto in fase di sviluppo non riesce a smantellare il farmaco tanto bene quanto l'adulto. Come è risaputo, la generale sensibilità dei tessuti in fase di sviluppo è maggiore verso tutti gli agenti esterni, e il feto è esposto a maggiori rischi rispetto all'adulto di rimanere danneggiato da un farmaco tossico.

Lo studio delle influenze deleterie sull'embrione esercitate da agenti esterni ebbe inizio molto prima del 1943. Sin dagli albori dell'umanità l'uomo ha attribuito ad avvenimenti esterni la nascita di mostri o di bambini deformi. Ippocrate sosteneva principalmente teorie meccaniche, dicendo per esempio che un bambino rimaneva deforme in seguito alla caduta della madre, o a una contusione subita da essa.

Simili idee, normalmente legate a superstizioni sulla stregoneria e il Diavolo, sono sopravvissute dal Medioevo fino ai nostri giorni. In certe parti dell'Europa meridionale la nascita di un bambino deforme è ancora considerata una punizione per i peccati dei genitori. Certi medici italiani ci dissero che simili atteggiamenti hanno probabilmente contribuito al fatto che cosí tanti bambini nati deformi in seguito al talidomide in Italia e in Spagna sono stati nascosti dai genitori. Qualsiasi tipo di azione legale contro le autorità e contro i produttori per il mancato ritiro del farmaco dal mercato italiano fino a quasi un anno dopo che si era scoperto che era teratogenetico era impensabile.

Il primo studio veramente scientifico, in senso moderno, della scienza della teratologia (lo studio dei mostri, dal greco *teratos* = mostro) sembra sia iniziato con gli studi sperimentali di Dareste, pubblicati nel 1891 in

una monografia intitolata *Recherches sur la production artificielle des monstruosités ou essai de tératogénie expérimentale.* Dareste riuscí a produrre una varietà di anormalità congenite nei polli per mezzo di diversi veleni. A quell'epoca gli scienziati estrapolavano simili scoperte sperimentali sull'uomo, e nella seconda edizione della enciclopedia svedese *Nordisk Familjebok*, pubblicata nel 1913, si parla di fattori chimici come di possibili cause delle malformazioni nell'uomo. Il possibile effetto che l'avvelenamento da piombo del padre poteva avere sulla progenie fu sperimentato su polli e conigli da Cole e Bachhuber nel 1914, e su porcellini d'India da Weller fra il 1914 e il 1916. In un articolo intitolato *Keimverderbnis und Fruchtschädigung*, pubblicato su "Medizinische Klinik" nel 1924, Müller discusse sul possibile ruolo svolto da agenti tossici come alcool, morfina, piombo, mercurio e iodina nell'induzione delle malformazioni nell'uomo. Nel quattordicesimo volume del *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Broman di Lund in Svezia scrisse nel suo capitolo *Allgemeine Missbildungslehre*: "Nell'uomo si dovrebbero prendere in particolare considerazione le malattie che producono cambiamenti chimici del sangue (per esempio, diabete, nefrite) nonché le intossicazioni da alcool, morfina, sedativi o altri farmaci come cause delle malformazioni." Durante gli anni Trenta si prestava particolare attenzione ai possibili effetti deleteri della chinina sul feto. Nel 1934 H. Marshall Taylor scrisse: "È noto da tempo che la placenta lascia passare i farmaci. L'ostetrico ha accettato da molti anni questo fatto e da quando si è scoperto che il chinino, quando viene somministrato alla madre, può essere tossico sul feto, molti studi di ricerca sono stati fatti in questo campo."

Quando si cominciò a impiegare clinicamente i sulfonamidi, furono sottoposti a ricerche per quanto riguardava il loro effetto sul feto. Un gruppo di scienziati americani scrisse nel 1938: "Fino a quando non si saprà qualche cosa di piú sulla tolleranza del feto umano e dei neonati del sulfanilamide, il farmaco dovrebbe essere somministrato con la massima prudenza durante la gravidanza e il periodo di allattamento."

Nel 1940 un medico tedesco rilevò che numerose donne gravide venivano trattate con il sulfamidico Albucid, e di conseguenza molti feti in diverse fasi di sviluppo ven-

nero in contatto con il farmaco. Egli parlò inoltre di casi di intossicazione da Albucid dei neonati ed espresse il sospetto che, data la notoria sensibilità del feto, specialmente durante i primi mesi di gravidanza, il sulfamidico potesse danneggiarlo.

Molto tempo prima dell'esperimento con il chinino della dottoressa Kelsey, eseguito nel 1943, esistevano già numerose pubblicazioni sull'effetto dei farmaci sul feto. All'epoca in cui fu introdotto il talidomide, nel 1957, questa esperienza era stata allargata in seguito agli studi clinici compiuti per stabilire gli effetti dei farmaci durante la gravidanza. Sulla base di questa esperienza si poté concludere che molti farmaci in uso erano innocui per il feto. Inoltre, queste conclusioni non si limitavano ad essere teoriche, ma si basavano su esperimenti compiuti su animali e su prove cliniche. Un buon esempio di come furono condotte queste prove cliniche ci viene dato in un articolo di Clay N. Wells del 1953, in cui egli descrive il trattamento della nausea durante le prime settimane di gravidanza per mezzo del cortisone ("American Journal of Obstetrics and Gynecology," vol. 66, 1953). Wells cita statistiche basate sullo studio di ventinove casi. Le condizioni del bambino al momento della nascita furono registrate, compreso qualsiasi tipo di malformazione. Se il talidomide fosse stato sottoposto a test in questo modo, se ne sarebbero scoperte le terribili caratteristiche molto presto e si sarebbero verificati solo pochi casi di focomelia anziché la nascita di migliaia di bambini deformi. Già nel 1946 uno studio epidemiologico a lungo termine della riproduzione dell'uomo fu iniziato al Columbia Presbyterian Medical Centre di New York e battezzato col nome *The Faetal Life Study*. Lo scopo dell'indagine fu quello di studiare la frequenza della mortalità del feto e delle malformazioni di un gruppo-campione della popolazione. Furono registrate su schede tutte le medicine ingerite dalle madri per accertarne i rischi teratogenetici derivanti dall'uso dei farmaci durante la gravidanza.

Si possono facilmente trovare molti altri esempi nella letteratura medica prima che accadesse il disastro del talidomide, in cui medici ed embriologi sperimentali esprimono le loro preoccupazioni sull'uso di farmaci durante la gravidanza a causa del loro potenziale pericolo per il feto.

In pochi casi certi farmaci come la aminopterina e il chinino si rivelarono teratogenetici per l'uomo. Poiché si sapeva che l'aminopterina aveva un effetto abortivo sulle cavie, John B. Thiersch lo sperimentò su pazienti gravide per le quali l'aborto era indicato per ragioni mediche. Nei pochi casi in cui questo farmaco non indusse l'aborto, produsse malformazioni. Il professor John B. Thiersch, direttore dell'Istituto di ricerche biologiche e professore di Farmacologia clinica all'università di Seattle, dichiarò alla corte di Södertälje:

Durante i dieci anni che precedettero la comparsa del talidomide, cioè nel 1959, diversi ricercatori di tutto il mondo, dal Giappone agli Stati Uniti, dall'Inghilterra alla Francia, dimostrarono che non meno di venticinque composti danneggiavano il feto *in utero*, uccidendo molti feti oppure inducendo malformazioni. [...] Le scoperte fatte dai vari ricercatori furono pubblicate su riviste scientifiche, distribuite in tutto il mondo. I risultati dei lavori sperimentali furono anche presentati durante conferenze internazionali, conferenze a cui parteciparono migliaia di scienziati, e sicuramente degli osservatori delle case farmaceutiche. Negli Stati Uniti le ricerche sugli effetti dei composti che danneggiano il feto attraverso la madre furono attivamente appoggiate da una serie di case farmaceutiche. Tutti i ricercatori concordarono all' unanimità che i composti agivano direttamente sui feti e che l'effetto di morte, malformazioni o impedimento di sviluppo dei feti era la prova diretta dell'intossicazione dei feti e non un effetto indiretto esercitato dalle madri.

I ricercatori hanno sempre pensato che le loro scoperte fatte durante gli esperimenti su animali fossero applicabili all'uomo, perché i portatori umani di tumori, trattati con questi composti, reagivano allo stesso modo nei loro tessuti come era risultato dagli esperimenti condotti su animali. Nei suoi studi clinici, pubblicati nel 1952, Thiersch descrive un'alta percentuale di malformazioni che si verificarono nei tentativi di aborti fetali in donne trattate con 4-amino-PGA, e avvertí in modo specifico di somministrare il composto solo se era assicurata l'evacuazione chirurgica dell'utero, per evitare l'induzione di malformazioni nel feto. Gli esperimenti di Thiersch furono in seguito confermati da Metzer e Warkany. Thiersch scrive inoltre:

Nel caso del talidomide, gli esperimenti umani precedettero le ricerche sulle cavie. L'induzione della malformazione nel feto umano corrisponde direttamente a quelle indotte nelle cavie con uno qualunque dei venticinque composti elencati. Il talidomide è simile

nella sua struttura chimica all'antagonista acido folico e sotto certi aspetti anche all'AZA e al DON (composti teratogenetici). Si sospettò quindi della molecola per l'effetto che poteva esercitare sul feto.

Molte industrie farmaceutiche responsabili come la Merck, la Burroughs Wellcome, e la Smith, Kline and French, si rendevano perfettamente conto dell'eventuale azione deleteria dei loro farmaci sul feto, e avevano svolto ampie ricerche in questo senso. Lo stesso Thiersch controllò diversi composti per stabilirne gli eventuali effetti teratogenetici per conto di parecchie case farmaceutiche. Per esempio, il farmaco Diamox per conto della Lederle, e il Daraprim per conto della Burroughs Wellcome. Diverse case farmaceutiche svolsero numerosi test di questo genere, specialmente negli Stati Uniti. Le cose cambiarono quando la Richardson-Merrell Inc. cominciò a sperimentare il Triparanol nel 1960 (MER/29), e intenzionalmente nascose alla FDA il fatto che il farmaco aveva effetti tossici sui feti degli animali. Nei suoi opuscoli, la società avvertí di non usare il farmaco durante la gravidanza, "per motivi puramente teorici," ma i reali motivi erano i risultati degli esperimenti condotti su animali.

Malgrado si pensasse che fosse piú probabile il fatto che alcuni tipi di farmaci, per esempio quelli anti-cancro, producessero piú facilmente malformazioni rispetto ad altri, il rischio potenziale che si correva durante la somministrazione di *qualsiasi tipo di farmaco* fu seriamente preso in considerazione da molti medici, scienziati e case farmaceutiche. I rapporti interni della Smith, Kline and French rivelano che il tranquillante Prochlorperazine, usato per il trattamento della nausea durante la gravidanza nel 1956, fu controllato sugli animali per stabilirne l'effetto sul feto. Gli esperimenti condotti sugli animali non rivelarono effetti negativi, e quindi si procedette a prove cliniche durante la gravidanza. Analogamente, nel 1959 fu verificato l'effetto durante la gravidanza del Doriden, prodotto dalla CIBA.

Ricorrendo ai metodi sperimentali già in uso prima dell'introduzione del talidomide, sarebbe stato possibile scoprire le proprietà teratogenetiche del talidomide. Il teratologo di fama internazionale, professor Walter Landauer, che dal 1922 in poi ha pubblicato piú di 160 studi scientifici nel campo della embriologia sperimentale e del-

la teratologia, scrisse il 14 giugno 1967 nella sua dichiarazione alla corte di Södertälje:

Dichiarazione

Desidero fare la seguente dichiarazione tecnica per rispondere a certi quesiti sorti in seguito ai processi celebrati in Svezia e in altri paesi, che mi sono stati presentati dal signor Sjöström tramite il dottor Nilsson dell'università di Stoccolma:

1. Nel 1959 si conoscevano i metodi con cui sarebbe stato possibile accertare le proprietà teratogenetiche del talidomide?

La risposta è assolutamente positiva. Tutti gli animali che sono normalmente impiegati per controllare la teratogeneticità del talidomide e di altri farmaci sono stati normalmente impiegati da farmacologi, da specialisti sulla alimentazione, da endocrinologi, da medici generici, da genetici specializzati nello sviluppo, e da altri. I test furono fatti allora allo stesso modo in cui vengono eseguiti oggi, incorporando composti specifici di antagonisti di metaboliti in diete sperimentali, o somministrandoli direttamente per via orale o iniettando i composti sciolti in animali gravidi oppure esponendo in vari modi gli embrioni a queste sostanze. In situazioni specifiche questi test furono estesi persino in modo tale da accertare le eventuali conseguenze sulla progenie dell'esposizione del padre a queste sostanze. Ciò potrebbe essere documentato con tutti i dettagli, ma pochi capisaldi di un lungo referto dovrebbero bastare. [...] Poiché allora si sapeva che la morfogenesi degli embrioni passa attraverso fasi di reazioni specifiche ad agenti esterni, e poiché si conoscevano già i risultati dei normali test condotti su animali, sarebbe bastata solo un po' di immaginazione e di iniziativa per indagare sulle proprietà teratogenetiche di certi composti specifici.

Dalle esperienze precedenti risulta che è ovvio che le proprietà teratogenetiche di *un composto qualsiasi* possono essere, e avrebbero dovuto essere, controllate in modo soddisfacente, *a condizione* che il composto intatto (o i prodotti di scissione come si verificano fisiologicamente) raggiunga l'embrione. Si sapeva inoltre, in base alle precedenti esperienze, che le reazioni teratogenetiche possono ampiamente variare fra i generi e persino fra una stessa specie, e che quindi sarebbe stato assolutamente indispensabile condurre questi test su scala molto vasta. I fatti hanno dimostrato che a) nelle mani di Tuchman-Duplessis e Giroud la teratogeneticità del talidomide, e persino i suoi effetti su organi specifici, avrebbero potuto essere dimostrati semplicemente impiegando i metodi di controllo normali, e che b) i risultati negativi degli esperimenti condotti sul talidomide erano, nella maggior parte dei casi, già spiegati dal fatto che questi test erano stati eseguiti con soluzioni di prodotti di scissione idrofili, e che questi prodotti di scissione penetrano con molto meno probabilità di un farmaco intatto attraverso le membrane cellulari.

Procedendo con lo stesso tono, il professor Tiersch scrisse inoltre:

Discussione del disastro del talidomide

Domanda numero uno: Nel 1959 si conoscevano già i metodi con cui si sarebbero potute dimostrare le proprietà teratogenetiche del talidomide?

I metodi conosciuti per esaminare le anormalità fetali nel 1959 non differivano dai metodi precedenti. Essi consistevano nell'estrarre i feti dall'utero di animali gravidi o nel prendere i neonati, nell'esaminarli, nel misurarli, nel fissarli in vari fissativi, nel tagliare i feti in sezioni seriate per gli studi microscopici, nel liberare e nel colorare i loro scheletri con olio di Gaultheria procumbens, alizarina e blu di metilene. In altri casi, furono fatte fotografie ai raggi X per studiare la malformazione dello scheletro. Sotto certi aspetti, la tecnica della blastocisti nel coniglio applicata dal dottor C. Mann rappresentava alcune nuove caratteristiche negli anni dal 1950 al 1959. Tuttavia, questa tecnica si era già molto bene affermata all'epoca in cui il talidomide fu introdotto sul mercato. Tutto il campo della teratologia e le ricerche sui farmaci che agivano sul feto *in utero* subirono una nuova spinta dopo che Thiersch e Phillips nel 1949 (1) fecero la loro drammatica scoperta allo Sloan Kettering Institute for Cancer Research a New York, e cioè che tre piccole dosi di 4-amino-PGA (aminopterina) potevano distruggere i feti *in utero.* A differenza degli esperimenti nutrizionali eseguiti da M. Nelson e dal suo gruppo a Berkeley, California, o da Giroud e dal suo gruppo a Parigi, o da Warkany a Cincinnati, Ohio, (2) fu dimostrato per la prima volta che piccole dosi non troppo tossiche per l'animale madre potevano gravemente danneggiare il feto *in utero* nel giro di poche ore. Fu accertato che questo effetto si ripercuoteva direttamente sul feto e non sulla madre.

Poi Thiersch passa dettagliatamente in rassegna le tecniche sperimentali sviluppate prima del talidomide, e conclude cosí: "Riassumendo, bisogna dire che i metodi impiegati successivamente nel tentativo di stabilire l'azione del talidomide sull'embrione erano bene conosciuti prima del 1959."

All'inizio del 1965, la Chemie Grünenthal affermò durante un'intervista alla televisione che non era ancora stato possibile produrre la malformazione nelle scimmie. Poche settimane prima i rappresentanti della Chemie Grünenthal si erano recati in visita ai laboratori della Chaz-Pfizer negli Stati Uniti. Nei laboratori della Chaz-Pfizer degli Stati Uniti alle femmine gravide della scimmia *Macacairus philippinenis* era stato somministrato il talidomide. Quando il farmaco era stato somministrato alle scimmie gravide fra il 34° e il 40° giorno dopo l'ultima mestruazione, *tutti gli embrioni di questi animali presentavano una deformazione*! I feti erano stati danneggiati

esattamente allo stesso modo dei feti umani. Mancavano le orecchie e le braccia, oppure vi erano soltanto rudimenti di braccia. Le estremità inferiori erano notevolmente malformate e nel mezzo del volto si poteva vedere un emangioma rosso. Inoltre furono constatate anche malformazioni interne.

Certamente molti esponenti della professione medica non si rendevano sufficientemente conto di questi problemi prima della comparsa del talidomide. Tuttavia, le radici reali del problema vanno ricercate nelle numerose società farmaceutiche dove, come disse il senatore Hubert Humphrey durante le famose Sessioni davanti al Senato degli Stati Uniti nel 1962, "sono state quasi completamente ignorate certe prove esistenti da molto tempo che dimostrano che certi agenti chimici possono danneggiare i bambini nel grembo della madre."

Durante la sua deposizione alla corte, il professore Duow G. Steyn, del Ministero della sanità della Repubblica Sudafricana, dichiarò:

> 1. Per circa trent'anni o piú ho continuato a sconsigliare il libero e ingiustificato uso dei farmaci (di tutti i farmaci) durante la gravidanza, cioè molto tempo prima del tragico disastro del talidomide. [...] Per decenni ho insegnato ai miei studenti (in medicina) di usare la massima cura nel prescrivere farmaci alle donne incinte a causa del pericolo di teratismo. Ho dato loro lunghi elenchi di noti agenti potenzialmente teratogenetici, e ho anche indicato il teratismo in rapporto alle malattie e alla nutrizione.
>
> Nell'allegato articolo noterete che già nel 1954 ho pubblicato una nota di monito sui pericoli derivanti dalla somministrazione di farmaci alle madri in attesa.
>
> Prima, e da quel periodo in poi ho continuamente parlato di questo pericolo ai miei studenti di medicina nonché agli esponenti della professione medica e *ho avanzato la rivendicazione che tutti gli eventuali farmaci da somministrare alle donne incinte fossero sottoposti a test per stabilirne gli effetti teratogenetici.*

Il professor Steyn fece inoltre notare quanto segue:

> Il fatto che il maggiore pericolo per il feto si verifichi durante il primo trimestre della gravidanza è noto da molti anni. Questa è la ragione per cui ho per cosí tanti anni sconsigliato in modo particolare la somministrazione di qualsiasi medicina alle donne incinte durante le primissime fasi della gravidanza. [...] È assolutamente ovvio perché il grado del danno al feto è molto pronunciato durante le primissime fasi del suo sviluppo in quanto i processi di organogenesi sono molto attivi durante quelle fasi.

Il grado peggiore di anormalità anatomiche nel feto è determinato da agenti teratogenetici ingeriti dalla madre durante *il primo trimestre di gravidanza.* [...] Si conoscono, e avrebbero potuto essere impiegati nel 1959 e anche prima di quell'anno, metodi degni di fiducia per scoprire gli eventuali effetti teratogenetici di qualsiasi sostanza, compresi i farmaci.

Steyn concluse:

Qualsiasi ditta produttrice di preparati farmaceutici avrebbe dovuto rendersi pienamente conto da decenni degli eventuali pericoli dei farmaci sulle donne gravide e sui feti.

Durante il periodo precedente il disastro del talidomide, ci si rese conto in misura crescente dello stato insoddisfacente delle cose nel campo della sicurezza dei farmaci e della gravidanza, e molti scienziati e medici erano seriamente preoccupati della trascuratezza con cui si controllavano molti nuovi farmaci per stabilirne gli eventuali effetti dannosi sul feto. Nel numero di ottobre 1961 della rivista "Paediatrics," uscita otto mesi prima che si conoscessero gli effetti del talidomide, si può leggere la seguente affermazione:

Premessa fondamentale in pediatria è che la grandezza fisica non è la differenza piú importante fra i bambini e gli adulti. Ci si rende conto in misura sempre crescente che è anche necessario fare qualcosa di piú di una distinzione quantitativa fra neonati e bambini. Il feto e il neonato si comportano spesso in modo tanto diverso da rendere giustificato il fatto di considerarli come categorie separate della specie umana. Ciò implica una rivalutazione degli effetti esercitati dai farmaci indipendentemente in ogni categoria umana, di modo che possano essere usati con la massima sicurezza.

I farmaci e gli agenti esistenti che saranno sviluppati in futuro per la somministrazione ai feti e ai neonati devono essere sottoposti a piú ampie ricerche precliniche di quanto non accada attualmente. Le reazioni farmacologiche dell'essere umano immaturo possono differire notevolmente da quelle dell'adulto, sia quantitativamente che qualitativamente. Di conseguenza, i dati risultanti dai test condotti su animali o su uomini maturi o su bambini già un po' grandi non possono essere accettati come una base soddisfacente per raccomandare un farmaco per il feto o il neonato.

Per rispettare queste esigenze, sarebbe bene che sulle etichette dei farmaci si indicassero specificamente tutte le informazioni riguardanti l'uso dell'agente nel feto e nel neonato. Qualora non siano stati eseguiti studi farmacologici di un farmaco su soggetti immaturi, si dovrebbe espressamente indicare questa circostanza sull'etichetta o su un inserto da allegare alla confezione del prodotto. I medici che somministrano farmaci al feto e al neonato

devono vigilare sugli effetti insoliti in questa categoria della specie umana.

Comitato per la protezione dei feti e dei neonati

William A. Silverman, pres.
Fred H. Allen Jr.
J. Edmund Bradley
Eugene H. Crawley
Paul A. Harper
David Y. Hsia
Benjamin M. Kagan
Joseph A. Little
Henry K. Silver
Samuel Spector
J.R. Fouts, consulente
James M. Sutherland, consulente

Maggio 1961

Il dottor Jerold F. Lucey scrisse nel numero di maggio 1961 di "Pediatric Clinics of North America":

Agenti dannosi sconosciuti

I clinici non si rendono sufficientemente conto delle grandi lacune che esistono nella nostra conoscenza della farmacologia dei farmaci somministrati direttamente ai neonati, oppure indirettamente attraverso la somministrazione alla madre. Troppo spesso abbiamo pensato che se un farmaco non è tossico per la madre, non lo sarà neanche per il feto. Questa si è rivelata un'ipotesi molto pericolosa.

Attualmente si stanno somministrando molti nuovi farmaci durante la gravidanza (diuretici, agenti ipoglicemici orali e tranquillanti), e non vi sono sufficienti prove a dimostrazione della loro completa non tossicità sul feto. In futuro si potranno evitare inutili esperimenti umani solo a condizione che il clinico si renda conto della vulnerabilità del feto alla malattia transplacentale neonatale (causata da sostanze che penetrano la placenta).

Sugli "Annals of the New York Academy of Sciences" del 1965, il professor Lenz scrisse nel suo articolo *Epidemiologia delle malformazioni congenite:*

La possibilità dell'insorgere di malformazioni chimiche prodotte dall'uomo è stata presa in considerazione sin dall'inizio degli anni Cinquanta. Nel 1955, Giroud, in uno studio sulle malformazioni congenite e le loro cause, dedicò diciotto pagine al ruolo svolto dalle sostanze chimiche. Elencò nella bibliografia 191 sostanze chimiche. Il farmacologo austriaco von Brücke scrisse nel 1958 un articolo intitolato *Injuries to the Fetus Through Use of Drugs By the Mother* in cui pronunciò il seguente monito: "Pertanto sembra molto utile sottolineare il piú presto possibile nella cura medica dell'inizio della gravidanza che, in aggiunta a una appro-

priata dieta contenente vitamine a sufficienza, si dovrebbe evitare qualsiasi terapia con i farmaci a meno che non sia assolutamente necessaria." All'inizio del 1959, Kühne presentò uno schema lungimirante sugli studi epidemiologici delle malformazioni alla Deutsche Forschungsgemeinschaft, la principale istituzione che in Germania occidentale appoggia finanziariamente gli studi scientifici. Kühne spiegò giustamente: "Sia per quanto riguarda i problemi di radiogenetica che le valutazioni farmacologiche e tossicologiche, la reale incidenza delle malformazioni umane è estremamente importante." Se questa seria proposta non fosse stata respinta dalla Deutsche Forschungsgemeinschaft, l'esistenza dell'epidemia del talidomide nonché le sue cause probabilmente sarebbero state scoperte almeno un anno prima.

Secondo la propaganda sostenuta da alcune industrie farmaceutiche e dalle autorità sanitarie svedesi, nessuno pensava di verificare preventivamente gli effetti dei farmaci sul feto prima del disastro del talidomide.

Una circostanza particolarmente aggravante nel caso del talidomide è costituita dal fatto che in molti paesi le società farmaceutiche particolarmente coinvolte in questo caso affermavano che il talidomide era sicuro sia per la madre che per il bambino quando veniva ingerito durante la gravidanza, malgrado il fatto che questa asserzione non sia stata sorretta da una adeguata esperienza clinica.

Se i distributori del talidomide e gli enti governativi responsabili avessero consultato la letteratura medica esistente e fossero stati al corrente delle ultime scoperte scientifiche, e avessero ascoltato i moniti molto spesso lanciati da numerosi scienziati, forse il disastro del talidomide non sarebbe mai accaduto e questo inutile esperimento di teratologia umana e la sua conseguente enorme sofferenza per migliaia di persone avrebbero potuto essere evitati.

Nello stesso articolo (1965) pubblicato negli annali dell'Accademia delle Scienze di New York, il professor Lenz concluse: "Sfortunatamente, la maggior parte delle persone è stata molto lenta nel rendersi conto della realtà del pericolo. Decine di validi studi scientifici e decine di solitarie voci ammonitrici non sono stati presi in considerazione. Ci sono voluti migliaia di neonati malformati per allarmare finalmente il pubblico."

Il 3 agosto 1962, il consigliere medico della Distillers Co. in Inghilterra, il dottor Dennis Burley, scrisse una

lettera al direttore delle Relazioni scientifiche della William S. Merrell Co.:

Mi spiace di infastidirvi, ma ci siamo trovati di fronte a una questione piuttosto urgente. Nel "Guardian" di oggi si pubblica un articolo di Alistair Cooke che sostanzialmente si congratula con la FDA in generale e con la dottoressa Frances Kelsey in particolare. Sarei lieto di conoscere la vostra opinione in merito, ma in modo particolare sulla frase: "Nel maggio 1961 la dottoressa Kelsey disse alla società di sospettare che il farmaco potesse esercitare qualche effetto dannoso sui bambini non ancora nati." Potete confermare questa asserzione o negarla? Se ella sospettava che il talidomide potesse avere qualche effetto dannoso sui bambini non ancora nati, di quale natura erano i suoi sospetti? Vi renderete facilmente conto che molto probabilmente anche noi ci troveremo di fronte a questo interrogativo: "Se la dottoressa Kelsey aveva sospetti fondati che il talidomide potesse esercitare effetti dannosi sui bambini non ancora nati, perché la Distillers Co. non nutriva analoghi sospetti?"

9

QUALI TEST PER ACCERTARE LA SICUREZZA DEL FARMACO FURONO EFFETTIVAMENTE ESEGUITI?

Le varie società farmaceutiche definirono il talidomide "completamente non tossico." Ora che abbiamo visto la falsità di questa asserzione e che ci siamo resi conto che si sarebbe potuto accertare preventivamente l'effetto dannoso del farmaco, sarà utile vedere quali test furono effettivamente fatti da queste società.

Da un punto di vista puramente tecnico si può rilevare una serie di inadeguatezze e di negligenze che risultano dal materiale disponibile dopo l'esecuzione dei test pre-clinici. Persino alcune delle fondamentali proprietà chimiche del composto attivo non erano state adeguatamente controllate. Gli scienziati della Chemie Grünenthal affermavano che il talidomide era chimicamente una sostanza molto stabile "che viene attaccata dagli alcali di un valore pH che non esiste nell'organismo in circostanze fisiologiche normali." In realtà, il talidomide, persino con un valore pH neutro e in circostanze fisiologiche normali viene rapidamente scisso in almeno otto diversi prodotti di scissione, come fu chiarito in seguito da un gruppo di scienziati della società farmaceutica CIBA di Basilea. Questo comportamento peculiare è molto importante sotto diversi aspetti. A parte la sua vendita sotto forma di compresse, il talidomide fu venduto anche in sospensione, nella versione "baby-sitter," destinato prevalentemente al consumo da parte dei bambini. A causa della scomposizione del talidomide in soluzioni d'acqua, dopo un po' di tempo queste sospensioni non contenevano solo talidomide, ma anche un miscuglio indefinito di talidomide e dei suoi otto prodotti di scissione; alcune proprietà farmacologiche e tossicologiche di questi prodotti erano completamente sconosciute. Ciò rappresentava un caso inequivocabile di etichettazione erronea. L'instabilità del farmaco in seguito

si rivelò un tranello per molti ricercatori che cercavano di studiare gli effetti di questo composto. Quando si eseguono i test su vasta scala, nella pratica di laboratorio si tende ad avere soluzioni o sospensioni in grandi quantità e ad usarle non lo stesso giorno, ma dopo un certo periodo di tempo, fino a quando non si constata una certa instabilità del farmaco. Quando non si può sciogliere il farmaco in acqua, alcuni scienziati aggiungono forti alcali che immediatamente scompongono il farmaco. Ovviamente i risultati furono negativi nei test eseguiti su animali quando le soluzioni scomposte venivano usate per provocare le malformazioni.

Alla fine del 1959, i laboratori della Distillers, la società produttrice del farmaco su licenza in Inghilterra, inviarono alcuni rapporti piuttosto preoccupanti. Uno degli scienziati, il dottor Somers, aveva constatato che la presenza di certi zuccheri aumentava la tossicità del talidomide finemente macinato (micronizzato) quando veniva trasformato in sospensione. In un rapporto farmacologico pubblicato dal "British Journal of Pharmacology" nel 1960, il dottor Somers avanzò la seguente ipotesi: "È molto probabile che l'assenza di tossicità sia dovuta a un limitato assorbimento, in quanto il composto ha una bassa solubilità nei fluidi del corpo." In un rapporto interno il dottor Somers scrisse:

> Finora il talidomide non ha presentato una tossicità dimostrabile e i topi sono sopravvissuti a dosi orali di 5g/kg. La sicurezza del farmaco è stata confermata clinicamente, e ciò è stato messo particolarmente in evidenza nel nostro materiale pubblicitario.
>
> L'osservazione fatta che la nostra formula di sospensione è tossica è un elemento di disturbo perché significa che, se vendiamo il prodotto sotto questa forma, le nostre asserzioni non sono più giustificate; pertanto proponiamo di rettificare le nostre formulazioni per evitare questa situazione.

In una lettera al dottor W. P. Kennedy del 2 gennaio 1960 il dottor Somers fece notare ancora una volta: "Il margine di sicurezza è largo, ma il guaio è che il farmaco può essere tossico. Certamente vi renderete conto che la nostra asserzione che il prodotto non è tossico non è più valida se riferita a questa preparazione." In una lettera datata 30 dicembre 1959 al dottor G. F. Somers inviata da J. J. H. Hastings della Distillers, si legge: "Na-

turalmente sono stato avvertito delle misure di emergenza da prendere per ritirare i campioni clinici di un elisir sperimentale chiamato Distaval in seguito alla tossicità segnalata dal vostro laboratorio dopo che il materiale era stato spedito."

La Chemie Grünenthal informò in seguito la Distillers di aver ripetuto gli esperimenti del dottor Somers e di essere arrivata alla conclusione che la preparazione era assolutamente non-tossica per i topi impiegati alla Chemie Grünenthal, e che i topi inglesi impiegati dovevano appartenere a una specie particolarmente sensibile.

Un altro quesito irrisolto era quello di accertare se la bassa tossicità acuta del talidomide era semplicemente illusoria, e se era dovuta alla bassa solubilità del composto e/o al suo esiguo assorbimento nel tratto gastrointestinale. Come risultava chiaramente dall'articolo scritto dal dottor Somers, apparso sul "British Journal of Pharmacology" nel 1960, questo problema non era ancora stato risolto dopo tre anni che la Grünenthal aveva immesso il farmaco sul mercato. Ciò fu anche notato dalla dottoressa Kelsey della FDA che scrisse in un memorandum del 16 dicembre 1960:

> La ditta è stata sollecitata a presentare ulteriori dati a completamento della loro NDA (*new drug application*) per il Kevadon (talidomide), richiesta che è stata giudicata incompleta. Gli argomenti principali della discussione riguardavano: 1. La questione dell'assorbimento del farmaco nel tratto gastrointestinale: cioè vedere se la sua bassa tossicità era dovuta a un debole assorbimento...

La questione dell'assorbimento e della solubilità non è una questione accademica, poiché vi possono essere condizioni in cui l'assorbimento aumenta, come per esempio nel caso di cambiamento della dieta, oppure in certe condizioni patologiche, in cui può manifestarsi una tossicità latente del composto. Ciò viene chiaramente spiegato dalla dottoressa Kelsey in data 9 febbraio 1967, durante la sua deposizione davanti alla Corte distrettuale degli Stati Uniti del Distretto orientale della Pennsylvania:

Avvocato Gary Leeds: Nel dicembre 1960, che cosa sapevate, ammesso che sapeste qualche cosa, di come il farmaco veniva assorbito e distribuito?

Dottoressa Kelsey: Non si sapeva nulla o solo molto poco di questo aspetto.

Gary Leeds: E in quale misura la NDA ha contribuito ad illuminarvi su questo punto?

Dottoressa Kelsey: Ci sono state date informazioni insufficienti, cosí non fummo in grado di trarre una conclusione adeguata.

Gary Leeds: Potete dirci se è importante o meno che colui che giudica la sicurezza di un farmaco sappia anche come viene assorbito e distribuito?

Dottoressa Kelsey: Sí, è molto importante per quanto riguarda l'asserzione che il farmaco non è tossico. Se ciò è dovuto al fatto che normalmente viene poco assorbito, vi possono essere anche condizioni in cui l'assorbimento aumenta notevolmente oppure in cui l'eliminazione diminuisce, e tutti questi fattori sono molto importanti per stabilire la tossicità di un farmaco.

In una dichiarazione alla Corte distrettuale di Södertälje, fatta l'11 novembre 1965, la Astra Co., produttrice del talidomide in Svezia, descrisse brevemente come, a suo parere, un farmaco dovrebbe essere sottoposto a test su cavie prima di essere impiegato sugli uomini:

2 (b). *La tossicità dopo una somministrazione prolungata* ci informa sugli effetti prodotti dopo una somministrazione giornaliera per un periodo piú o meno prolungato. Gli animali vengono pesati ogni settimana per accertarne la crescita. A intervalli regolari si tolgono campioni di sangue e contemporaneamente si studiano le funzioni dei reni e del fegato (fra le altre cose). Con questo metodo si possono scoprire eventuali effetti deleteri. Il test termina con l'uccisione degli animali e con l'esecuzione di una autopsia completa. In questa fase si prendono campioni di quasi tutti gli organi. Questi vengono poi analizzati al microscopio.

Secondo la Astra, questo faceva parte di una abituale procedura di test da seguire durante gli esperimenti preclinici nel periodo in questione.

Un approfondito controllo del materiale su cui la Astra basò la sua decisione di introdurre il talidomide in Scandinavia fornisce un quadro ben diverso. Per esempio, non vi fu nessuna documentazione in base alla quale sostenere che il talidomide non causava danni nella composizione del sangue. La presentazione degli effetti del talidomide sulla crescita era del tutto inadeguata. Le autopsie dei singoli animali *non* comprendevano parecchi degli organi piú importanti, come per esempio il sistema nervoso centrale, il midollo osseo, le ghiandole surrenali,

la tiroide, la paratiroide, lo stomaco, gli organi sessuali, il pancreas, le linfoghiandole, la cistifellea, l'intestino tenue o l'intestino crasso. Contrariamente a quanto la Astra aveva affermato che si doveva fare, non era stato eseguito nessun esame della funzione dei reni e del fegato.

Quest'ultima negligenza è particolarmente clamorosa poiché un comune effetto collaterale di molti tipi di questo farmaco è dato dal danno al fegato quando esso viene somministrato per un lungo periodo di tempo, e malgrado ciò i produttori asserivano che il talidomide era particolarmente indicato per i pazienti che avevano disturbi al fegato.

Naturalmente è vero che dopo un successivo ampio uso il talidomide rivelò di non avere alcun effetto tossico sul fegato. Un successivo esame condotto su cavie rivelò che non vi era nessun effetto rilevante in molti dei punti in cui si sarebbero potute esprimere aspre critiche contro il materiale originale presentato prima che il farmaco fosse introdotto. Dal punto di vista legale, questa negligenza non ha alcun rapporto diretto con la possibilità del rilevamento di effetti dannosi del talidomide sul feto. Il materiale completamente inadeguato a disposizione, prima che il talidomide venisse introdotto in vari paesi, i cui difetti devono essere stati ben noti sia alla Chemie Grünenthal che alle ditte produttrici su licenza, dimostra solo una cosa: il talidomide fu introdotto secondo il metodo della roulette russa. Praticamente non si sapeva nulla dei diversi aspetti di questo nuovo farmaco nel periodo in cui fu venduto. Si asseriva in tutti i modi che non era assolutamente tossico e le indicazioni della posologia non erano avallate da ricerche documentate e mancavano dell'apporto dell'esperienza clinica.

Tutti gli altri farmaci in uso fino ad oggi possono, in determinate circostanze, dare origine ad effetti collaterali, un fatto che è ben noto sia ai farmacologi che ai medici. La frequenza dell'incidenza degli effetti collaterali deve naturalmente essere messa in rapporto alla natura della malattia che il farmaco dovrebbe curare. Nel trattamento di malattie letali come il cancro si è disposti ad accettare effetti collaterali che sarebbero invece inammissibili per esempio usando qualche antibiotico contro un'infezione alla gola. Nel caso di un tranquillante o di

un sonnifero, come il talidomide, destinato ad essere usato senza il continuo controllo medico, in una serie di stati di angoscia e di insonnia, sia dai bambini che dagli adulti, è indispensabile naturalmente accertarne la sicurezza in modo molto rigoroso. Soprattutto quando si considera il modo in cui il talidomide fu reclamizzato: "completamente sicuro," "completamente atossico," ecc.

Quando si sviluppa un nuovo farmaco, i test preclinici dovrebbero essere i piú dettagliati possibili. Tuttavia, questi esperimenti condotti su animali lasciano sempre qualche dubbio su quali effetti ci si debba aspettare nell'uomo, e ciò accade per i seguenti motivi:

1. L'effetto di un farmaco può variare in diverse specie di animali.
2. Gli effetti provocati in un animale possono differire da quelli provocati nell'organismo umano.
3. Molte malattie che colpiscono l'uomo non possono essere indotte nelle cavie, e certe malattie si sviluppano in modo molto diverso negli animali.

La ragione per eseguire dettagliati studi su animali è di accertare che gli svantaggi siano lievi in confronto ai vantaggi. In generale, l'effetto di un farmaco sugli animali è molto simile a quello che ha sull'uomo. Quando gli esperimenti con gli animali vengono condotti su vasta scala, è possibile analizzare gli effetti osservati con maggiore accuratezza di quanto sarebbe possibile fare negli esseri umani. L'influenza dei fattori esterni di disturbo che causano le diverse variazioni di reazione, come le differenze della dieta, le condizioni della temperatura ecc., può essere eliminata in questo tipo di test. E cosa ancora piú importante, l'impiego di animali di razza pura può eliminare la variazione dovuta a diversi fattori ereditari presenti nel gruppo in questione. Sebbene uno studio di questo genere non riesca mai a fornire una garanzia assoluta che un farmaco sarà efficace nel trattamento di una certa malattia o che sarà innocuo nell'uomo, può fornire la prova inequivocabile che è molto probabile che eserciti un effetto benefico e che il rischio di inattesi effetti collaterali è ridotto al minimo. Per questi motivi i test condotti sugli animali sono indispensabili per le ricerche farmaceutiche.

Gli esperimenti con il talidomide condotti sugli animali dimostrarono che non si verificava nessuna reazio-

ne tossica dopo la somministrazione di dosi singole molto forti. Segnalazioni di tentati suicidi con il talidomide confermarono successivamente questi risultati ottenuti durante gli esperimenti su animali. Tuttavia, in pochi casi di intossicazione accidentale di bambini piccoli, intossicazione causata dal talidomide, sono stati riscontrati gravi danni. Ciò dimostra un altro principio tossicologico fondamentale, e cioè che un farmaco che è innocuo per gli adulti può causare gravi danni nei bambini piccoli non ancora sviluppati.

Ancora piú sorprendente fu per il procuratore la rivelazione fatta dal dottor Mückter, direttore dei laboratori scientifici della Chemie Grünenthal, che tutti i verbali originali dei test erano stati distrutti prima del 1959 perché "ci è sembrato inutile conservare i singoli verbali dei test per il futuro." Ciò è in contrasto con la prassi seguita da altre industrie farmaceutiche che conservano simili documenti per molto tempo nei loro archivi. Dopo che la Astra fu informata di questa affermazione dal tribunale di Södertälje, il dottor Svedin della Astra telefonò al dottor Mückter per indagare sulla sorte di quei rapporti. La spiegazione data dal dottor Mückter al dottor Svedin in quell'occasione fu che " i rapporti erano scomparsi durante lo spostamento degli archivi nel 1959"!

Ad eccezione degli effetti teratogenetici non si riuscirono a dimostrare definitivamente altri effetti dannosi causati dal talidomide per mezzo degli esperimenti condotti su animali. Sappiamo con certezza che la Chemie Grünenthal non eseguí nessun esperimento per dimostrare gli effetti teratogenetici negli animali prima dell'introduzione di questo farmaco. Nel primo articolo sulle proprietà farmacologiche e tossicologiche del talidomide, pubblicato nel 1965 dalla "Arzneimittelforschung" a firma di Kunz, Keller e Mückter, uno studio che si può considerare soltanto un riassunto di alcuni test preliminari, si affermava che il talidomide (K 17) ha effetti sedativi sui topi. Dai rapporti interni fatti nel 1956 dai laboratori della Smith, Kline and French, risulta chiaramente che persino quando viene usato in dosi di 5 000 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo, non produce il sonno nei topi. Questa dose è cinquanta volte maggiore di quella che la Chemie Grünenthal descriveva come tale da "causare il sonno." Gli scienziati della Smith, Kline and French non riusciro-

no a trovare alcun effetto sull'attività spontanea dei topi in dosi fino a 500 mg/kg di peso corporeo. Quella era una dose 650 volte superiore a quella che è efficace sull'uomo. Evidentemente la Richardson-Merrell arrivò a risultati simili, poiché la dottoressa Kelsey nel 1962 scrisse allo studio legale Kumber, Bull & Co.:

> Inizialmente, la domanda di autorizzazione del talidomide fu respinta perché avemmo la sensazione che la documentazione presentata insieme alla domanda non fosse abbastanza esauriente da consentire una valutazione della sicurezza del farmaco. Per esempio, il farmaco sembrava avere un preciso effetto ipnotico negli uomini ma non negli animali. Eravamo preoccupati del fatto che potesse suscitare effetti tossici negli esseri umani che non si sarebbero potuti dimostrare negli esperimenti condotti su animali.

In un rapporto interno della CIBA, scritto nel 1962 e chiamato *Dati Farmacologici sul talidomide*, risulta analogamente che era impossibile dimostrare qualsiasi effetto sedativo durante gli esperimenti condotti su animali. Non vi è alcun dubbio che un test obiettivo avrebbe portato a una conclusione identica a quella contenuta nel rapporto della CIBA: "I nostri risultati sono essenzialmente identici a quelli pubblicati nella letteratura medica. Essi ci danno un quadro farmacologico molto poco promettente e pochissime prospettive di un positivo uso clinico."

La constatazione fatta dalla Smith, Kline and French, dalla Richardson-Merrell e dalla CIBA, che i risultati degli studi compiuti su animali non trovano riscontro nell'uomo, è molto importante, come fu giustamente sottolineato dalla dottoressa Kelsey. Poiché l'uomo è oltre cinquanta volte piú sensibile degli animali all'effetto sedativo del talidomide, non ci sarebbe da stupirsi se analogamente l'uomo fosse molto piú sensibile ad eventuali reazioni negative del farmaco, che non è nemmeno possibile provocare durante gli esperimenti condotti su animali. Il fattore della sicurezza potrebbe essere semplicemente apparente. Il fatto che non si riuscí a provocare il sonno nelle cavie dimostrò che in questo caso, per qualche ragione, gli animali reagirono in modo molto diverso dall'uomo, e l'apparente sicurezza del farmaco osservata negli animali non poteva assolutamente costituire una garanzia che ciò era valido anche per l'uomo, come infatti fu dimostrato in seguito. I produttori del talidomide non

presero affatto in considerazione questa circostanza speciale, e la bassa tossicità acuta negli animali continuò incessantemente ad essere messa in luce come un argomento di prova della sua sicurezza nell'uso clinico.

Il dottor Somers della Distillers inglese era consapevole di questo punto debole, poiché a proposito della aumentata tossicità osservata nelle sospensioni di talidomide, egli scrisse nel suo memorandum: "Notoriamente la dose tossica nei topi (3,15 g/kg) è alta, ma bisognerebbe rendersi conto del fatto che i topi sono approssimativamente sessanta volte piú resistenti dell'uomo all'effetto sedativo di questo farmaco, e il fattore sicurezza perciò non può essere cosí ampio come sembra."

Nel caso del talidomide i test preclinici eseguiti dalla Chemie Grünenthal prima che eseguisse gli esperimenti clinici erano infatti molto superficiali e incompleti, come risulta dalla documentazione esistente. Questa debolezza fu notata dalla Smith, Kline and French, la potenziale partner commerciale degli Stati Uniti che eseguí per conto proprio dettagliati test per cavie.

Tenuto conto degli insufficienti test preclinici eseguiti dalla Chemie Grünenthal, i suoi frettolosi esperimenti clinici appaiono ancora piú discutibili. La mancanza di un adeguato controllo governativo della industria farmaceutica nella Repubblica Federale può dare una spiegazione di questo fatto, ma non è una scusante. I rapporti degli esperimenti condotti sugli uomini mancano in modo lampante di osservazioni dettagliate, ci si limita semplicemente a riferire impressioni generali sull'effetto del talidomide. Certi effetti collaterali di origine oscura non furono studiati ulteriormente, e non fu eseguito adeguatamente, oppure non fu adeguatamente registrato un approfondito esame clinico delle condizioni dei pazienti.

Uno dei medici ingaggiati per eseguire i testi preclinici, il dottor Jung, sperimentò il talidomide su oltre cento pazienti. Cinquanta di essi furono tenuti in osservazione per oltre sei mesi. Tuttavia, la maggior parte di questi pazienti soffriva di tubercolosi. Il dottor Jung constatò effetti collaterali come costipazione, diminuzione della temperatura, orecchie bloccate, e tremito delle estremità, e in alcuni casi inabilità al lavoro, ma è difficile trarre dal suo rapporto qualsiasi conclusione sulla gravità e sull'incidenza di questi effetti collaterali. Bisognerebbe consi-

derare con particolare attenzione la menzione del tremito delle estremità, soprattutto in quanto circa nello *stesso periodo*, il direttore medico dell'ospedale Kurort-Heilstille a Wasach vicino a Oberstdorf, dottor Piacenza, riferí di non essere soddisfatto del nuovo farmaco e di aver dovuto interromperne l'uso per "*absolute Unverträglichkeit*" (assoluta non tolleranza). Egli segnalò diversi effetti collaterali, compreso un caso di leggera parestesia. Sia il tremito delle estremità osservato dal dottor Jung che la parestesia osservata dal dottor Piacenza stanno a indicare qualche effetto sul sistema nervoso e certamente abbisognavano di una chiarificazione: questi effetti erano provocati dal farmaco, e se cosí stavano le cose, in quali condizioni? La Grünenthal non fece alcuna indagine in questo senso, e gli ammonimenti furono completamente ignorati. Il dottor Mückter ipotizzò in una lettera del 3 aprile 1956 che "una dose eccessiva per un lungo periodo di tempo" poteva aver causato l'interferenza nel sistema nervoso. Ciò non impedí alla Chemie Grünenthal di affermare nel suo *Basisprospekt* del 1956 che "Dosi estremamente eccessive non provocano alcuna reazione tossica."

Il 10 novembre 1960, *tre anni dopo* l'introduzione del farmaco sul mercato della Germania occidentale, il materiale disponibile riguardante gli esperimenti clinici era ancora cosí insufficiente che la dottoressa Frances O. Kelsey ne parlò in una lettera indirizzata alla William S. Merrell Co.:

> In questo materiale non vi è alcun rapporto dettagliato sugli studi clinici.
>
> I rapporti dovrebbero comprendere informazioni dettagliate su ogni singolo paziente trattato, e cioè età, sesso, sindromi trattate, dosaggio, frequenza della somministrazione del farmaco, risultati degli esami clinici e degli esami compiuti in laboratorio, e una chiara indicazione di qualsiasi effetto dannoso e dei risultati terapeutici osservati.
>
> Molti dei casi di cui si parla nella domanda di registrazione inoltrataci, sono trattati in modo sommario e senza indicazione dei necessari dettagli. Inoltre, la domanda è del tutto inadeguata ai sensi del paragrafo 505 (b) (1) della legge in quanto i casi studiati sono insufficienti. Molti dei 3 156 casi citati sono tratti dai rapporti pubblicati nella letteratura straniera, e in molti casi i rapporti non rappresentano studi dettagliati in base ai quali stabilire la sicurezza del farmaco. La domanda dovrebbe contenere un maggior numero di casi da cui risulta che sono stati eseguiti studi dettagliati.

Inoltre, la domanda è inadeguata e incompleta ai sensi del paragrafo 506 (b) (1) della legge in quanto i dati sulla tossicità cronica sono incompleti, e pertanto non si può fare alcuna valutazione della sicurezza del farmaco quando viene usato per un periodo prolungato di tempo.

È doveroso far notare che nei quattro anni successivi alla introduzione del farmaco da parte della Chemie Grünenthal, era stata pubblicata una notevole quantità di nuovo materiale clinico.

Dobbiamo dire ancora una volta che è noto che una combinazione di farmaci può dare risultati veramente infelici. Uno dei farmaci può attivare la tossicità di un altro (sinergismo) di modo che la tossicità di una combinazione di due farmaci può non semplicemente rappresentare gli effetti del primo farmaco aggiunti agli effetti del secondo. Simili effetti sinergici non si limitano a una combinazione di farmaci. È risaputo che la combinazione fra alcool e certi farmaci può provocare certi effetti eccitanti. Persino certi tipi di cibi possono provocare reazioni indesiderate se combinate con certi farmaci, come è dimostrato dalle gravi reazioni collaterali osservate nei casi in cui si somministra il farmaco anti-depressivo tranilcipramina nel momento in cui l'individuo mangia formaggio. In alcuni casi la scienza medica sta mettendo a profitto gli effetti sinergici come nel caso degli alcaloidi dell'oppio che si attivano a vicenda.

Nel caso del talidomide per molto tempo non fu fatta alcuna valutazione sistematica adeguata degli effetti sinergici, nemmeno per quanto riguarda una combinazione tanto probabile come quella fra alcool e talidomide. Ciò è tanto piú allarmante in quanto l'uso del farmaco veniva raccomandato per il trattamento dell'alcoolismo! In effetti, nel 1960 Somers riuscí ad ottenere la prova sperimentale di un chiaro effetto sinergico causato dalla combinazione fra alcool e talidomide, nel senso che il talidomide aumentava la tossicità dell'alcool. Evidentemente quella fu la prima volta che questa combinazione veniva sottoposta a test.

Questi fatti ci conducono a uno dei piú gravi aspetti della vendita del talidomide. Si affermava che il talidomide aveva un effetto benefico in certe sindromi, o in certi tipi di pazienti in cui le esperienze erano frammentarie oppure mancavano del tutto. Si impiegavano a volte

termini generali o prolissi per far credere che l'esperienza clinica era piú ampia di quanto fosse in realtà. La Astra svedese scrisse in un opuscolo indirizzato ai medici nel 1960 sulle esperienze fatte in campo ginecologico ed ostetrico affermando: "Blasiu (9) che riferisce di buoni risultati degli esperimenti condotti su pazienti ginecologico-ostetriche..." Si cerca di dare l'impressione che un' ampia gamma di diversi tipi di pazienti sia stata trattata da Blasiu nel campo dell'ostetricia e della ginecologia. L'unico tipo di pazienti appartenenti a quei campi, citato nell'articolo originale del 1958 di Blasiu, furono madri che allattavano e donne sottoposte ad interventi chirurgici. Quando il medico generico legge un simile opuscolo non avrà né il tempo né i mezzi per andare a cercare l'articolo originale, pubblicato da una rivista medica tedesca ("Medizinische Klinik") che ha inoltre una tiratura limitata; il medico generico deve supporre che le informazioni date negli opuscoli non diano una falsa descrizione dei fatti. Fino a che punto le informazioni di base in questo caso specifico siano state distorte dalla Chemie Grünenthal può essere dimostrato da una lettera di accompagnamento del 1958, inviata a 40 000 medici:

> Durante la gravidanza e durante il periodo di allattamento, l'organismo femminile è sottoposto a notevoli sforzi. L'insonnia, l'irrequietezza e la tensione sono disturbi che vengono costantemente lamentati. La somministrazione di un sedativo e di un sonnifero è spesso indispensabile. Blasiu ha dato il Contergan e il Contergan Forte a molte pazienti ricoverate nel suo reparto ginecologico e frequentatrici del suo studio ostetrico.

Davanti al procuratore di Aquisgrana, il 5 giugno 1964 Blasiu fece la seguente testimonianza in merito ai suoi esperimenti clinici, sui quali la Grünenthal ed altri distributori del talidomide avevano basato i loro avvisi pubblicitari:

> Vorrei sottolineare che le pazienti presero il Contergan nella maggior parte dei casi per otto o dieci giorni. Questo farmaco non è mai stato prescritto a una donna incinta. Uno dei princípi su cui non transigo è quello di dare sonniferi o tranquillanti a una futura madre. È una vecchia regola in medicina quella che, sostanzialmente, non si debbano mai dare barbiturati, oppiacei, sedativi o sonniferi alle future madri perché questi farmaci possono danneggiare il feto. [...] Nel mio articolo del 2 maggio 1958 ho soltanto detto di aver dato il Contergan a madri che allattavano e a pazienti sottoposte ad interventi chirurgici. Non ho mai detto di aver dato questa medicina a donne incinte.

La Chemie Grünenthal non era affatto l'unica società distributrice di talidomide che raccomandasse specificamente il proprio prodotto per l'uso durante la gravidanza. Nell'ottobre 1961 la Distillers in Inghilterra pubblicò un avviso pubblicitario che conteneva la seguente frase: "Il Distaval può essere dato con la massima sicurezza alle donne incinte e alle madri che allattano senza che si verifichino effetti dannosi né per la madre né per il bambino." Sfortunatamente, i medici si fidarono di queste assicurazioni date dalla società.

10

LA LOTTA PER LA GIUSTIZIA: SVEZIA

In Svezia un'associazione di genitori di bambini malformati fu fondata il 10 febbraio 1962, in seguito a una iniziativa promossa da Bengt e Hannie Orne, e inizialmente era composta solo da pochi genitori. Poiché l'Associazione medica svedese continuava a tacere, il primo compito fu quello di diffondere fra il pubblico le informazioni sui pericoli derivanti dal talidomide. La maggior parte delle donne svedesi, di cui alcune avevano ancora scorte di talidomide a casa, era completamente ignara del fatto che il talidomide era stato ritirato dal mercato in seguito al terribile sospetto che potesse causare malformazioni fetali. Infine, l'associazione riuscí a interessare un piccolo quotidiano, il "Dagen," che per primo diede il 21 febbraio 1962 la notizia del ritiro del farmaco. Lo "Svenska Dagbladet," il grande quotidiano svedese, riferí in un articolo del 29 gennaio 1963 che il giornale intendeva prendere di sua iniziativa efficaci misure informative affinché i rischi potenziali del talidomide fossero conosciuti da tutti. Questa proposta fu respinta dalle autorità responsabili. "Allora lo 'Svenska Dagbladet' si astenne, commettendo cosí un errore di valutazione," commentò il giornale. L'Associazione medica di Göteborg, rendendosi conto che il pubblico veniva informato in modo insufficiente, all'inizio di marzo preparò una lettera al Consiglio medico svedese, sollecitando le autorità ad informare il pubblico perché distruggesse tutte le scorte di talidomide che aveva ancora in casa. La lettera non fu mai consegnata, poiché durante la riunione dell'Associazione, che ebbe luogo il 14 marzo 1962, fu affermato che "la questione che si pone oggi è stata trattata dalla stampa e dalla radio, e che domani ci si dovrà attendere ancora di piú."

In un'intervista televisiva del 14 marzo con il dottor Åke Liljestrand del Consiglio medico e con il professor Hans Hellberg del Laboratorio farmaceutico dello stato, nessuno dei due funzionari responsabili espresse *alcun tipo di avvertimento* al pubblico nel senso che si dovevano distruggere tutte le scorte del farmaco per evitarne l'ulteriore uso. La violenta reazione dell'opinione pubblica costrinse il Consiglio medico a indagare in modo approfondito sulla faccenda. Su richiesta del Consiglio medico, il dottor Jan Winberg, un pediatra di Göteborg, il 1° aprile 1962 cominciò un'approfondita indagine sui bambini danneggiati dal talidomide in Svezia.

L'Associazione svedese dei genitori dei bambini danneggiati dal talidomide era esasperata dalla negligenza delle autorità. Cinque bambini erano nati inutilmente mutilati perché le loro madri avevano preso il talidomide dopo che il farmaco era stato ritirato dal mercato. Una protesta, contenente gravi accuse contro il Consiglio medico fu inoltrata all'*Ombudsman* che sovraintendeva alle attività degli enti governativi.

Come è stato possibile che le autorità di controllo abbiano autorizzato la vendita di un farmaco tanto pericoloso? Come è stato possibile che la vendita del farmaco sia stata bloccata negli Stati Uniti? Perché non furono diffusi avvertimenti adeguati non appena si cominciò a sospettare che il talidomide fosse la causa delle malformazioni?

Secondo la legge svedese, il Consiglio medico svedese non si assume nessun tipo di responsabilità legale al momento di accettare una domanda di registrazione di un nuovo farmaco. Se in seguito si manifestano danni causati dal farmaco, tutta la responsabilità ricade sul distributore del prodotto. Tuttavia, la responsabilità morale per ciò che era accaduto gravava pesantemente sulle spalle dei funzionari responsabili e le autorità furono costrette ad assumere un atteggiamento di difesa. Come spiegare il fatto imbarazzante che il farmaco non era stato giudicato sicuro per l'uso durante la gravidanza negli Stati Uniti e che la sua vendita era stata bloccata da una vigile funzionaria della FDA? In seguito, il dottor Liljestrand ammise: "La catastrofe del talidomide dimostrò in un modo orribile che fino a quel momento le nostre misure erano state inadeguate per prevenire il manife-

starsi di gravi effetti collaterali causati dai farmaci." ("Farmaceutisk Revy," 11, 15 aprile 1967.)

La risposta ricevuta dall'*Ombudsman* del Consiglio medico il 15 ottobre 1964 si rivelò una difesa parziale ed enfatica sia dei produttori del talidomide che dello stesso Consiglio medico. È spiacevole dover constatare che tanti fatti rilevanti siano stati completamente distorti.

Il materiale sottoposto al Consiglio medico, in base al quale quest'ultimo aveva deciso di autorizzare la vendita del talidomide in Svezia, fu definito ben fondato. (Lo stesso materiale, sebbene esaurientemente completato dai risultati di nuove indagini, fu giudicato completamente inadeguato dalle autorità americane, ancora prima che la dottoressa Kelsey sapesse qualche cosa della neurite multipla.) Il Consiglio medico disse inoltre che verso la fine del 1960 in Germania occidentale vennero alla ribalta casi di danni al sistema nervoso, danni che si pensava fossero attribuibili al talidomide, e che durante la primavera del 1961 "le informazioni su questo danno furono pubblicate su riviste tecniche tedesche poco diffuse in Svezia. Gli articoli non erano stati trovati nella letteratura controllata dal Consiglio medico svedese e dagli enti di controllo ad esso associati." Arthur Engel, direttore del Consiglio medico, e Åke Liljestrand, direttore della sezione farmacologica, tralasciarono di menzionare nella loro dichiarazione che il primo rapporto di danni al sistema nervoso era già stato pubblicato dal "British Medical Journal" nel dicembre 1960, e che questo articolo aveva immediatamente attirato l'attenzione della dottoressa Kelsey. Il "British Medical Journal" è una delle riviste mediche internazionalmente piú diffuse, e le sue copie si potevano trovare a quell'epoca in tutte le biblioteche mediche dei principali istituti medici e farmaceutici in Svezia.

In verità sembra che non sia stato fatto nessun adeguato controllo di tutta la letteratura medica internazionale del momento, né da parte del Consiglio medico né dagli enti di controllo ad esso associati. Se i funzionari della sezione farmacologica avessero svolto qualsiasi studio sulla letteratura per trovare gli effetti collaterali causati dai farmaci, avrebbero anche saputo dal numero del 14 gennaio 1961 della rivista che sin dall'agosto 1960 la ditta britannica produttrice del talidomide su licenza, la

Distillers, aveva allegato al proprio materiale propagandistico un avvertimento sui danni al sistema nervoso. Infine, il Consiglio medico svedese avvertí solo l'8 novembre 1961 la Astra Co. di allegare al materiale promozionale un avvertimento sulla neurite multipla. L'avvertimento fu messo in atto il 5 dicembre 1961, cioè due settimane dopo che la Chemie Grünenthal aveva completamente ritirato il farmaco dal mercato tedesco! Ancora piú notevole è il fatto che quando infine si accennò al danno al sistema nervoso, ciò fu fatto in modo che era in aperto contrasto con i risultati pubblicati nei numerosi articoli che erano già apparsi nella letteratura medica.

Di fronte alla ampia letteratura esistente, prima che Lenz dimostrasse che era vero il contrario, il Consiglio medico affermò inoltre che l'influenza del talidomide sul feto umano costituiva "un tipo di effetto collaterale completamente nuovo."

Le ragioni addotte dai funzionari responsabili per spiegare le insufficienti informazioni date al pubblico dopo che il farmaco era stato ritirato dal mercato rivelano il cinismo dissimulato sotto forma di umanità: "Non sembrava giustificato dare un avvertimento diretto al pubblico, [...] un avvertimento di questo genere avrebbe potuto provocare un maggiore stress psichico in quelle madri che erano già incinte nel periodo in questione e che avrebbero potuto non ricordare i nomi dei diversi farmaci presi all'inizio della loro gravidanza."

Quando il 23 novembre 1962 si avvertí il pubblico che un altro farmaco, il Postafen, era sospettato di avere effetti analoghi sul feto, si rivelò pienamente la falsità della motivazione del Consiglio medico.

Non si prese in nessuna considerazione particolare il "maggiore stress psichico" delle madri che erano già gravide. L'avvertimento fu lanciato da tutti i mezzi di comunicazione possibili direttamente al pubblico. In quell'occasione il dottor Liljestrand del Consiglio medico dichiarò al "Dagens Nyheter" che la ragione di simili misure drastiche era che "quelle donne che hanno il Postafen nei loro armadietti delle medicine potrebbero prenderlo durante una eventuale futura gravidanza."

In un'intervista con il giornale della sera "Expressen" rilasciata il 15 marzo 1962, la Astra dichiarò che non ci si doveva attendere nessun procedimento legale. Tutte le

medicine venivano esaurientemente sperimentate. E dopo tutto, il Consiglio medico svedese aveva autorizzato la vendita del farmaco sul mercato svedese. Il 12 marzo 1963, la Astra Co. pagò 1 milione di corone svedesi (circa 200 000 dollari) ai genitori dei bambini danneggiati dal talidomide. Sebbene rappresentasse un aiuto sostanziale, la somma naturalmente era troppo esigua per venire incontro ai bisogni di quelle famiglie. Uno dei dirigenti dell'associazione dei genitori commentò aggressivamente in un'intervista rilasciata alla stampa: "Il nostro silenzio non può essere comperato per un milione." Non sarebbe giusto verso la Astra attribuire la donazione a motivi puramente tattici. Per svariate ragioni fra gli esponenti della professione medica svedese era profondamente radicata l'idea che la Astra fosse una ditta rispettabile e coscienziosa.

La società stava vendendo l'anestetico locale xilocaina, largamente impiegato in tutto il mondo. La Astra è la piú grossa società farmaceutica della Scandinavia e dispone di un laboratorio di ricerche molto qualificato. Il fatto che il talidomide fosse stato adeguatamente sperimentato prima di essere introdotto sul mercato era dato per certo. Non si sapeva nulla della Chemie Grünenthal.

Deve essere stato uno choc persino per la Astra il fatto che la società tedesca avesse tenuta nascosta l'esistenza di migliaia di casi di danni al sistema nervoso.

Gli avvocati che scrivevano sulle conseguenze legali della catastrofe del talidomide, prima che si celebrasse il processo in Svezia, erano convinti che non vi era stata alcuna negligenza nello sviluppo del talidomide. Se non vi era stata alcuna negligenza, sembrava dubbio che la Astra potesse essere costretta a pagare somme di denaro a titolo di risarcimento in seguito a un processo civile intentato in base alle leggi vigenti.

Le prospettive di un processo civile per i bambini malformati in Svezia sembravano poco promettenti. Il Consiglio medico svedese, la massima autorità medica del paese, aveva già apertamente dichiarato che la catastrofe era inevitabile e che nessuno poteva essere rimproverato per ciò che era accaduto. La dichiarazione ufficiale del Consiglio fu scritta in modo tale che la Astra poté usare in seguito le stesse argomentazioni citandole quasi parola per parola nella sua difesa davanti alla corte di Södertälje. Non avendo altre informazioni, la professione medica non pro-

testò contro la versione degli avvenimenti fatta dalla Astra e dal Consiglio medico. Persino ancora oggi pochi medici in Svezia conoscono le vere ragioni per cui l'introduzione del talidomide fu bloccata negli Stati Uniti. E infine, la maggior parte degli avvocati era convinta che vi fossero pochissime speranze di arrivare a una conclusione positiva qualora si fosse intentato un processo civile a favore dei bambini malformati.

Malgrado ciò, l'Associazione dei genitori dei bambini danneggiati dal talidomide era fermamente decisa a far discutere il suo problema davanti a un tribunale. Infine riuscí ad interessare alla cosa Hemming Sjöström che non considerò il caso completamente senza alcuna speranza. Anche se era difficile dimostrare gli atti di negligenza, le questioni della garanzia dei prodotti venduti e della rigorosa responsabilità potevano essere usate come eventuali motivi legali. Era forse giusto che una ditta dovesse solo incassare i profitti di un suo prodotto e scaricare sulla società le responsabilità di qualsiasi danno che quel prodotto potesse causare? Il 17 settembre 1965, fu consegnato alla corte di Södertälje un mandato di comparizione. La prima seduta delle udienze preliminari del primo processo del talidomide fu tenuta il 15 dicembre 1965. La scelta del rappresentante legale della Astra era caduta su Per-Axel Weslien, presidente della Associazione legale svedese. Il professor Lars Werkö, direttore della Associazione medica svedese, era uno dei dirigenti della Astra. Risulta evidente dalla risposta della Astra alla convocazione dei querelanti che i difensori, spalleggiati dal Consiglio medico, contavano su una facile vittoria. La Astra si accontentava in linea di massima di ripetere il contenuto della dichiarazione fatta dal Consiglio medico all'*Ombudsman*. Anziché ottenere una facile vittoria, il processo fu l'inizio di un lunghissimo scambio di dichiarazioni scritte che contenevano violente accuse e controaccuse. In alcune udienze preliminari davanti alla corte l'atmosfera fu spesso rovente. Durante quel periodo il consulente tecnico di Hemming Sjöström fu il dottor Robert Nilsson della Università reale di Stoccolma. Il dottor Nilsson fu il bersaglio di molti attacchi personali durante quegli anni difficili e la sua attività fu considerata con sospetto da alcuni eminenti membri della facoltà universitaria.

In un'occasione, il legale dei querelanti, Leif Silbersky, si mise in contatto con il direttore della filiale svedese della Belgian Pharmaceutical Co. UCB, signor Lenstrup. Le informazioni richieste non erano di natura tale da danneggiare sotto nessun aspetto la società. Tuttavia, il signor Lenstrup diceva di essere spiacente sostenendo di aver ricevuto istruzioni precise da Bruxelles di non dare alcun tipo di informazione ai querelanti del processo per il talidomide. Tutte le società farmaceutiche avevano concordato di sostenere compatte gli interessi della Astra Co. Se l'esito del processo era contro la Astra, ciò avrebbe avuto vaste implicazioni per tutto il settore.

Durante la tarda primavera e l'estate del 1966, la Astra Co. era abbastanza contenta perché i querelanti si trovavano in una posizione di notevole isolamento in Svezia. Nessun gruppo importante di interessi li stava sostenendo. Di fronte alla difficoltà iniziale di ottenere testimonianze da parte di esperti, essi si resero conto che la unica soluzione era quella di cercare appoggi tecnici fuori dalla Svezia. In considerazione della situazione in Germania occidentale, dove molti scienziati e medici erano sconvolti dal comportamento della Chemie Grünenthal, i querelanti si misero in contatto con gli scienziati tedeschi che si stavano occupando di questi problemi.

Il professor Widukind Lenz di Münster apparve naturalmente come lo specialista numero uno in questo campo e diede inestimabili appoggi su diverse questioni per tutta la durata del processo. Anche il profesor Weicker a Bonn diede il suo contributo nel rendere piú solida la posizione dei querelanti. Il problema con la maggior parte degli esperti tedeschi era che essi erano già impegnati a preparare le loro testimonianze per la magistratura di Aquisgrana. È abbastanza comprensibile che il procuratore non volesse che questi esperti comparissero come testimoni a Södertälje e che là fossero sottoposti a contro-interrogatori prima che avessero finito il loro lavoro sul processo tedesco. Questo fatto ingarbugliò la situazione, poiché ci si attendeva che il processo svedese finisse molto piú rapidamente del corrispondente processo in Germania. Tramite il professor Richter, direttore del Ministero della sanità della Repubblica Democratica Tedesca, il dottor Nilsson riuscí ad entrare in contatto con il professor Jung, presidente del *Comitato centrale di controllo*

per il commercio dei farmaci (*Zentraler Gutachte-Ausschuss für den Arzneimittel-Verkehr*). Jung era anche professore di farmacologia e di tossicologia all'università Humboldt di Berlino ed era un membro eminente della Accademia delle Scienze. In passato aveva assistito al processo di Norimberga, e aveva una notevole esperienza in questioni di natura medico-legale. Seferin, ministro della sanità, dichiarò che la RDT era disposta a dare un simile appoggio nell'ambito delle sue possibilità. Da quel momento in poi il professor Jung forní molte informazioni preziose e diede validi consigli sulla tattica da adottare.

Il Ministro degli esteri svedese fu di grande aiuto nell'ottenere informazioni sulla situazione del talidomide in altri paesi. In questo modo, le domande potevano essere poste attraverso le ambasciate svedesi di tutto il mondo, cosa che semplificò notevolmente il lavoro.

Uno dei maggiori successi registrati dai querelanti fu l'offerta da parte del professor Walter Landauer, il ben noto embriologo e teratologo, di preparare le deposizioni per il processo di Södertälje. Landauer originariamente veniva dall'università di Heidelberg, e aveva collaborato con l'università del Connecticut dal 1927 al 1964; poi era divenuto Honorary Research Associate dell'University College di Londra, e collaboratore del Nuffield Institute of Comparative Medicine della Società Zoologica di Londra. Landauer ha pubblicato piú di 170 opere sull'embriologia sperimentale e sulla teratologia, e indubbiamente è "il grande vecchio uomo" della embriologia sperimentale, molto noto nel suo campo in tutto il mondo. Un altro esperto che diede un prezioso aiuto ai querelanti fu il professor John B. Thiersch, direttore dell'Institute of Biological Research e professore di farmacologia clinica alla University of Washington, a Seattle. Thiersch fu il primo scienziato al mondo che osservò l'effetto teratogenetico nell'uomo come risultato di un trattamento farmacologico. Egli ha anche una vasta esperienza in teratologia sperimentale. Questi due scienziati sostennero validamente la maggior parte dei punti di vista dei querelanti che fino a quel momento erano stati ridicolizzati dalla difesa.

Quando il documento finale delle prove, costituito da circa mille pagine di materiale tecnico, fu sottoposto alla corte di Södertälje nella primavera del 1969, la Astra sembrò finalmente rendersi conto che non poteva piú essere

tanto certa che l'esito del processo sarebbe stato favorevole alla difesa. I costi amministrativi del processo stavano inoltre diventando indubbiamente un serio ostacolo per la Astra. Molti membri qualificati del suo staff scientifico e medico dovevano dedicare la maggior parte del loro tempo al processo anziché fare un lavoro produttivo applicandosi ai problemi farmaceutici della società. La situazione non era chiara e poiché i rapporti personali fra le due parti erano notevolmente migliorati, sembravano esservi buone ragioni per cercare di giungere a un accordo fuori dal tribunale.

Nel frattempo in altri paesi parecchi altri procedimenti legali contro i produttori del talidomide si erano risolti fuori dal tribunale. In Inghilterra, la Distillers Company acconsentí a pagare il 40 per cento della somma massima che probabilmente si sarebbe ottenuta per i bambini ricorrendo alle procedure legali in base alle leggi vigenti. Inizialmente, i legali della Distillers avevano tenuto conto di tutti i casi, ad eccezione di circa sessanta bambini che rientravano nello statuto della prescrizione di inabilità. Tuttavia, in circa venti casi di questo tipo la Corte suprema decise che non si potevano applicare simili restrizioni e la transazione fu seguita da una serie di processi per ottenere una sentenza sulla applicabilità dello statuto della prescrizione di inabilità in certi casi individuali e per stabilire la somma massima di risarcimento per i danni subiti.

In Svezia i termini accettati per la transazione il 4 ottobre 1969 dalla Associazione dei genitori dei bambini danneggiati dal talidomide furono di gran lunga piú vantaggiosi. L'accordo comprendeva 100 bambini di cui venti o trenta casi erano "dubbi," nel senso che nel caso di alcuni bambini sembrava difficile dimostrare legalmente che per esempio vi era stato effettivamente l'ingerimento di talidomide. In altri casi i tipi di anormalità erano piú o meno atipici. Tenendo conto del fatto che in oltre venti casi non era possibile dimostrare la causalità, un processo prolungato, nel caso fosse stato vinto, avrebbe portato a un risarcimento totale di circa 49 000 000 di corone svedesi (circa 10 000 000 di dollari). Tuttavia, nella transazione il risarcimento era stato stabilito tenendo conto della inflazione annua accertata. Includendo la clausola del tasso, la transazione concordata ammontava a circa 68 000 000

di corone svedesi. Cosí, per i bambini il pagamento fu molto piú vantaggioso di quanto sarebbe stato un esito positivo del processo. Nei 100 casi erano compresi anche pochi casi registrati in Danimarca.

In Norvegia si raggiunse un accordo separato che si basava, per quanto riguarda tutti i dettagli essenziali, sul modello svedese.

Infine, analoghe transazioni furono raggiunte per diversi casi in Canada, e per quei pochi casi che si erano verificati negli Stati Uniti, principalmente come risultato dei test clinici eseguiti.

11

LA LOTTA PER LA GIUSTIZIA: GERMANIA

Il 15 marzo 1961, Karl Schulte-Hillen, un giovane avvocato di Amburgo, andò a trovare sua sorella che da poco aveva avuto una bambina. Poiché sua moglie si trovava all'ultimo mese di gravidanza, e non voleva intraprendere un lungo viaggio, andò da solo. La visita si rivelò un'esperienza sconvolgente in quanto il bambino di sua sorella non assomigliava a nessun altro bambino normale. Le sue braccia si fermavano sopra il gomito, e le mani avevano solo tre dita. Sei settimane dopo sua moglie diede alla luce un bambino che presentava grosso modo le stesse malformazioni. Vi era forse qualche fattore ereditario nella famiglia? Schulte-Hillen si rifiutò di crederlo perché non vi era nulla nella storia della famiglia che lo dimostrasse. Vi era forse qualche fattore esterno comune a cui attribuire la responsabilità? La signora Schulte-Hillen era eccezionalmente sana e la gravidanza era stata completamente normale, in quanto non aveva avuto bisogno di nessun trattamento medico. Schulte-Hillen consultò il pediatra, dottor Lenz. Questo tipo particolare di malformazione non era affatto sconosciuto al medico di Amburgo. Aveva visto parecchi casi del genere nella zona di Amburgo, e stava conducendo apposite indagini per scoprirne la causa. La signora Schulte-Hillen era sicura di non aver preso assolutamente nessuna medicina durante la gravidanza? A questo punto la signora si ricordò di un incidente che dapprima le era sembrato poco importante. Nell'agosto 1960 era improvvisamente morto suo padre e, "avevo avuto bisogno di qualche cosa per calmare i miei nervi." La farmacia locale le diede un sedativo blando. La signora prese due compresse di Contergan. Quella dose si rivelò sufficiente per provocare un danno cosí terribile al suo bambino non ancora nato.

Schulte-Hillen si uní a Lenz nella lotta per costringere la Chemie-Grünenthal a ritirare il talidomide. La sua famiglia era stata duramente colpita. Il comportamento dei rappresentanti della Grünenthal non faceva che aumentare la sua amarezza. Egli si mise in contatto con altre famiglie che si trovavano nella stessa situazione. I bambini avevano bisogno delle cure mediche di chirurghi ortopedici e di costosi arti artificiali di costruzione speciale. Molti genitori furono presi dalla disperazione. Nella maggior parte dei casi mancavano i necessari mezzi finanziari.

Nel 1962 Schulte-Hillen si adoperò per organizzare una associazione di genitori di bambini danneggiati dal talidomide per dare maggior peso alle loro richieste piú che giustificate. La questione della responsabilità legale della Chemie Grünenthal doveva essere dimostrata davanti a un tribunale. Ebbero inizio i preparativi per un processo civile. Tuttavia, l'associazione tedesca fu presto distrutta dai dissensi internazionali. Eminenti membri furono accusati di fare transazioni ambigue e un pesante apparato burocratico condusse a un aperto conflitto.

L'associazione si scisse in due parti, una radicale e una moderata. I genitori che sostenevano che bisognava condurre una lotta spietata contro la Chemie Grünenthal facevano centro intorno all'avvocato Schulte-Hillen. Questo gruppo chiese un'ammissione di colpa e insistette sulla continuazione di una azione legale contro la società. Il gruppo piú moderato faceva perno sull'uomo d'affari Helmut Hering. Questi genitori erano disposti a scendere a patti con la Chemie Grünenthal senza ricorrere al tribunale. Nel frattempo, le autorità tedesche federali rimasero sorprendentemente inattive, e solo somme minori furono ogni tanto devolute all'associazione genitori. Invece in Svizzera l'organizzazione sanitaria obbligatoria si assunse l'onere di pagare tutte le spese di terapia, protesi, ecc. In Svezia, analogamente, dove l'assicurazione sulle malattie è obbligatoria per tutta la popolazione, lo stato diede maggiori contributi per risolvere i problemi speciali della terapia e del reinserimento nella società di questi bambini.

L'ufficio del procuratore di Aquisgrana aveva già iniziato le proprie indagini sulla catastrofe del talidomide all'inizio del dicembre 1961. Sembravano esservi sufficienti motivi per giustificare un processo penale contro gli uo-

mini d'affari e gli scienziati della società di Stolberg. La procedura era lenta e noiosa a causa dell'enorme quantità di materiale disponibile e a causa delle relative complicate questioni tecniche.

Ciò nonostante, il lavoro procedette incessantemente, e il 2 settembre 1965, l'ufficio del procuratore terminò le proprie indagini. L'inchiesta era stata concentrata su circa undici persone legate alla Chemie Grünenthal. Due di esse non furono processate. Il dottor von Veltheim, rappresentato da Josef Neuberger di Düsseldorf, deputato della SPD al *Landtag*, fu prosciolto. L'atto preliminare di accusa riguardava i rimanenti nove membri della Grünenthal. Pochissimo materiale degli archivi della Grünenthal, che in futuro avrebbe avuto tanta importanza, fu consegnato volontariamente. La maggior parte dei documenti fu sequestrata dalla polizia.

Secondo le norme della procedura giudiziaria della Germania occidentale, i difensori potevano accedere liberamente a tutti i documenti e a tutti i verbali compilati dal procuratore. Dopo che l'inchiesta fu terminata, ai difensori furono concessi inizialmente tre mesi per decidere se volevano far uso del loro diritto di chiedere un'udienza finale (*Schlussgehör*); in questo caso, il processo doveva essere aperto un mese dopo che i difensori avevano preso la loro decisione. L'"udienza finale" fu introdotta nella legge tedesca nell'aprile del 1965. Questa udienza è l'ultima possibilità per gli accusati di evitare un atto d'accusa producendo prove sostanziali contro i vari punti dell'accusa. I difensori protestarono contro la brevità del tempo concesso a causa dell'enorme quantità di materiale da esaminare. Il 3 marzo, la Corte costituzionale federale (*Bundesverfassungsgericht*) respinse le obiezioni sollevate dalla difesa, ma in considerazione della natura eccezionale del caso, il Ministero della giustizia concesse altri sei mesi. Nell'agosto 1966 iniziarono le udienze finali. Durante quel periodo la Grünenthal mobilitò tutte le sue risorse e produsse un'immensa quantità di materiale per sostenere la difesa.

Il professor Irle prese le difese della Chemie Grünenthal nel primo numero della "Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie" del 1966. Egli affermò che il rapporto fra deformità e talidomide non era dimostrato e che gli intervistatori non erano stati obiettivi. Per-

ciò dobbiamo supporre che gli intervistatori non abbiano registrato semplicemente le dichiarazioni in modo neutrale, ma abbiano discusso con le persone intervistate cercando di indurle a cambiare idea su certi punti...

Nell'agosto 1966 il professor Dahs di Bonn, rappresentante legale e difensore di Hermann Wirtz, chiese di rinunciare immediatamente al processo. In un'intervista concessa alla "Stuttgarter Zeitung" del 15 agosto 1966, Dahs definí l'inchiesta svolta dalla accusa come "parziale, incompleta e non obiettiva." L'accusa annunciò immediatamente che una simile polemica aperta nei confronti della stampa dal rappresentante legale della Grünenthal non avrebbe influenzato la decisione del procuratore che doveva semplicemente prendere in considerazione i fatti e i pareri obiettivi. Simili metodi non erano adatti per cercare la verità.

Il 24 febbraio 1967, il barone di Münchhausen, nuovo segretario di stato del Ministro della giustizia, dichiarò che ci si doveva attendere una decisione sul processo nel giro di due settimane. Infine, il 14 marzo 1967, molto tempo dopo la scadenza fissata, il dottor Gierlich, procuratore generale, annunciò che era stato deciso di procedere contro nove persone della Chemie Grünenthal. Gierlich non fu in grado di specificare quando il processo si sarebbe aperto, ma pensava che la cosa sarebbe avvenuta entro un anno, cioè il 1° ottobre 1968. Ora alla difesa si presentò l'opportunità di avanzare le proprie obiezioni contro l'apertura del processo o di protestare contro le prove specifiche prodotte dall'accusa. La difesa ebbe anche la possibilità di chiedere un'inchiesta preliminare. Una decisione in merito a simili richieste doveva essere ottenuta prima di tutto dalla prima sezione criminale del tribunale del Land di Aquisgrana, e poi dalla corte d'appello di Colonia. Solo nel caso non fosse stato possibile presentare nuovi esposti e solo dopo aver adempiuto a tutte le formalità del caso si poteva prendere una decisione sull'apertura delle udienze principali in tribunale.

Il dottor Gierlich chiese alla stampa, alla radio e alla televisione di chiarire perché il pubblico non era stato bene informato su ciò che stava accadendo. Il caso non aveva precedenti, e se fosse stata fatta pubblicità alla lotta riguardante la decisione se celebrare il processo o

meno, la cosa avrebbe potuto far soffrire inutilmente gli accusati. Infine Gierlich disse: "Vorrei proprio respingere l'ipotesi che tutta l'industria farmaceutica vada a finire sul banco degli imputati. Il Contergan è un caso eccezionale, senza precedenti nella storia della legge, per quanto riguarda la sua natura, la sua portata e le sue dimensioni." Il 12 aprile, l'atto d'accusa in 972 pagine fu ufficialmente trasmesso alla difesa. Erano stati scelti cinquanta casi di malformazione fetale e sessanta casi di danni al sistema nervoso dei 5 000 casi di danni esaminati.

Il 19 dicembre 1967 il presidente della corte distrettuale di Aquisgrana e l'ufficio stampa del Ministero della giustizia (*Justizpressestelle*) decisero di rimandare il processo a causa di certe frasi contenute nell'atto d'accusa che si temeva potessero causare malintesi. Perciò l'atto d'accusa fu rimandato all'ufficio del procuratore perché lo rivedesse. L'associazione dei genitori dei bambini danneggiati dal talidomide protestò inutilmente. Era già stata fatta un'inchiesta che era durata sei anni! Perché questo nuovo rinvio? Nel gennaio 1968 il procuratore chiese nuovamente l'apertura del processo.

Verso la fine dell'autunno il processo sembrava nuovamente essersi inceppato.

I genitori dei bambini colpiti si stavano disperando; i bambini avevano già raggiunto un'età fra i sei e i dieci anni e finora avevano ricevuto ben pochi aiuti. I procedimenti civili in corso dipendevano dall'esito del procedimento penale. Le richieste di denaro ammontavano a 170 milioni di DM solo per i 470 bambini piú gravemente mutilati, per coprire le spese delle cure, dei trattamenti e gli onorari dei medici.

Il 26 febbraio 1968 il Ministero della giustizia del Nordrhein-Westfalen decise che si potevano aprire le udienze.

Le aule del tribunale in stile classico si rivelarono di gran lunga troppo piccole, e il Ministero della giustizia decise di tenere le udienze nell'edificio della miniera "Anna," di proprietà dell'Associazione mineraria Eschweiler nella cittadina di Alsdorf, situata a 10 chilometri da Aquisgrana, con 32 000 abitanti. Quell'edificio era abbastanza grande per contenere 600-700 persone. Solo l'accusa propose di chiamare ventinove esperti tecnici e 351 testimoni. Altri 400 accusatori erano stati iscritti per le udienze principali, e inoltre ci si attendeva l'arrivo di diverse

centinaia di giornalisti da tutto il mondo. Nei locali laterali della sala principale si dovette creare lo spazio per i giudici, i membri della giuria, i segretari, gli stenografi, l'accusa e la difesa. Si dovette organizzare un centro stampa, nonché i necessari collegamenti per le trasmissioni della televisione. Alle udienze doveva partecipare un secondo gruppo completo composto da tre giudici e da sei giurati pronti a sostituire qualunque membro regolare della corte si fosse trovato nell'impossibilità di presenziare. Se il processo avesse dovuto essere aggiornato per oltre dieci giorni per la mancanza di un delegato, si correva il rischio che tutto il processo venisse bloccato e che tutta la procedura ricominciasse da capo.

Tutto era stato preparato fin nei minimi dettagli per il processo piú grande d'Europa dai tempi della guerra. Ci si mise in contatto con alcuni avvocati di Francoforte che avevano raccolto esperienze analoghe durante il grande processo di Auschwitz. Furono presi in considerazione persino i problemi riguardanti il traffico di Alsdorf che ci si attendeva si sarebbero creati in seguito al processo. La Croce Rossa tedesca inviò due infermieri per tutta la durata del processo. La Chemie Grünenthal organizzò una agenzia stampa per conto proprio che abilmente preparò speciali comunicati stampa. Tutte le farmacie della Repubblica Federale ricevettero regolarmente la versione della Grünenthal su ciò che stava accadendo al processo di Alsdorf.

La sezione PR era costituita dall'agenzia stampa con quattro esperti permanenti, due giornalisti e dodici persone che si occupavano dei problemi inerenti alle deformità e ai danni al sistema nervoso, quattro persone impegnate nella parte legale e a volte fino a otto stenografi e sei dattilografi che lavoravano senza interruzione per fornire i rapporti completi delle udienze in corso.

Per non rimandare ulteriormente il processo, la corte del Land di Aquisgrana decise il 21 maggio di accogliere la richiesta che uno degli accusati, Hermann Wirtz, direttore della Chemie Grünenthal, fosse esentato per motivi di salute dall'obbligo di assistere al processo.

Il 27 maggio 1968, il ministro della Giustizia, alla presenza dei corrispondenti dei giornali, della radio e della televisione di tutto il mondo, aprí il processo nella va-

sta aula dove le luci indirette si riflettevano debolmente sulle colonne dorate e sulle tappezzerie.

Gli imputati seguirono il processo, rappresentati da un gruppo di avvocati competenti ed efficienti provenienti da ogni parte della Repubblica Federale. Il secondo giorno l'accusa, rappresentata dal dottor Havertz, dal dottor Knipfer e dal dottor Günther, aveva già incontrato le prime difficoltà.

Dopo la conclusione delle formalità della procedura penale, la corte annunciò che il dottor Kelling, uno dei rimanenti otto imputati, doveva essere esentato dal processo per motivi di salute.

Il pubblico ministero Havertz dal canto suo chiese che il dottor von Veltheim fosse esentato dalla sua funzione di consigliere del dottor Sievers poiché von Veltheim era gravemente implicato nella storia del Contergan, e fino alle udienze finali era stato incluso fra gli imputati. Il dottor Weber, presidente della corte, non ravvisò alcun motivo di conflitti d'interessi nel caso del dottor Von Veltheim, e la richiesta dell'accusa fu respinta.

Il secondo giorno l'accusa chiese che partecipassero alle udienze circa 200 co-querelanti iscritti al processo fra i quali vi erano casi provenienti da parecchi paesi stranieri. Nella maggior parte di questi casi non-tedeschi, il Contergan era stato acquistato durante qualche viaggio nella Repubblica Federale. La difesa protestò violentemente. Non vi era sufficiente materiale di documentazione per includere questi casi supplementari. Si dovevano trattare solo quei casi specificamente inclusi nell'atto d'accusa principale. L'accusa aveva deliberatamente escluso i casi che avevano subito i danni del talidomide. Schmidt-Leichner, legale del dottor Mückter, considerò i metodi adottati dall'accusa una minaccia per la sicurezza legale. Il dottor Havertz era preparato a questo attacco. La questione fondamentale non era quella di decidere quanti casi includere nell'accusa; il punto importante per la corte era di cercare di chiarire il problema della causalità generale fra danno al feto e ingerimento di talidomide. Vale a dire, se il talidomide è un farmaco teratogenetico, esso causa danni al sistema nervoso e la società farmaceutica si assumeva la responsabilità della nascita di migliaia di bambini deformi in tutta la Repubblica Federale? Non serviva a nulla prendere singoli casi finché questo pro-

blema non era stato chiarito. Havertz inoltre obiettò che la difesa non aveva fatto uso di tutte le possibilità a sua disposizione per completare il materiale al quale aveva avuto accesso illimitato. Schulte-Hillen, rappresentante legale dei co-querelanti, protestò contro la distribuzione della copia della dichiarazione di Schmidt-Leichner della difesa ai giornalisti riuniti in aula, e chiese alla corte di proibire un simile tipo di propaganda durante il processo. Il presidente rifiutò: "Veniamo finalmente al punto." Ares Damassiotis, consulente del dottor Sievers, obiettò dicendo che l'accusa era una questione complessa perché contemplava molti casi individuali che dovevano essere esaminati separatamente. Finché l'accusa non avesse presentato un maggior numero di prove, l'azione legale in tribunale doveva essere sospesa. Il dottor Havertz chiese che la richiesta di Damassiotis venisse respinta. L'indomani, il presidente della corte, dottor Weber, annunciò che la corte aveva deciso di respingere la richiesta della difesa. Quando il dottor Weber chiamò gli imputati, il dottor Mückter rispose: "Vorrei innanzi tutto dire che continuo a considerare l'accusa come una grande ingiustizia fatta a me personalmente, ma non ho nulla da dire in questo momento sul problema specifico."

Solo al quarto giorno del processo tutte le obiezioni sollevate dall'accusa e dalla difesa furono risolte, e si poté passare a prendere in esame questioni di natura piú concreta. Non del tutto inaspettatamente, l'accusa fu autorizzata a trattare la questione dei danni al sistema nervoso prima di quella piú complessa della deformità. Gli esperti tecnici e i testimoni stavano facendo ora le loro deposizioni e venivano sottoposti a controinterrogatori. Molti dei testimoni che presentavano le prove dei danni al sistema nervoso, nella maggior parte dei casi erano persone di una certa età e ovviamente rimanevano confusi dall'incalzare delle domande poste dalla difesa. La tattica della difesa adottata per questi testimoni era quella di indurli a confessare l'ingerimento di medicine supplementari che potevano essere sospettate di aver causato i danni neurologici, e anche di far dire loro di aver preso dosi eccessive di Contergan e di aver avuto disturbi in precedenza. La tesi sostenuta dalla difesa era che in nessun singolo caso rigorosamente controllato si poteva *dimostrare* che il Contergan aveva causato la neurite mul-

tipla. Il fatto piú imbarazzante per l'accusa era che alcuni testimoni che inizialmente avevano affermato di non aver consumato altri farmaci se non il Contergan, quando venivano sottoposti al controinterrogatorio ammettevano che effettivamente avevano ingerito altre medicine. Tenuto conto dell'età della maggior parte dei pazienti il fatto non era sorprendente, ma indeboliva notevolmente la posizione dell'accusa in alcuni singoli casi.

Molti testimoni convocati davanti alla corte non si fecero vedere. Alcuni erano morti nei sette anni di preparativi che avevano preceduto questo gigantesco processo. Alcuni eminenti esponenti dell'industria e i militari dichiararono che non potevano permettersi di farsi rovinare la reputazione da una indiscreta inchiesta legale, e motivarono la loro assenza adducendo cattive condizioni di salute. Vedendo che un numero sempre maggiore di testimoni da ambo le parti evitava di comparire, il dottor Weber, presidente della corte, ammoní: "Alcune delle scuse addotte non sono accettabili." Un medico non riusciva a trovare un sostituto, un altro era di servizio, un terzo si trovava in vacanza all'estero. Dei primi nove testimoni che avevano affermato di aver contratto la neurite multipla in seguito all'uso del Contergan e che erano stati convocati per testimoniare, due erano morti, tre erano malati e i rimanenti quattro non potevano essere interrogati in modo soddisfacente poiché affermavano di non poter venire, o semplicemente non comparivano del tutto.

Le continue obiezioni, richieste, spiegazioni, discussioni e la predilezione della difesa di citare ripetutamente lunghi passaggi dai verbali dei controinterrogatori resero estremamente difficile lo svolgimento del processo. Il presidente doveva usare tutta la sua autorità per calmare i partecipanti quando costoro cominciavano a scambiarsi violente accuse. I membri della corte presenti erano sottoposti a un enorme stress. Il 10 giugno, sesto giorno del processo, l'ufficio del pubblico ministero dichiarò che uno dei vicegiurati doveva rassegnare le dimissioni perché correva il rischio di un attacco cardiaco. L'accusa protestò inoltre per la pubblicazione su certi giornali di rapporti non qualificati e tendenziosi, nei quali venivano rivelati i nomi dei testimoni, la data di nascita ed altri dettagli riguardanti la loro vita privata. I testimoni erano stati "messi alla berlina" dalla stampa scandalistica;

le loro testimonianze erano pregiudicate agli occhi degli specialisti e la corte le aveva criticate. Simili metodi giornalistici irresponsabili affaticarono inutilmente i testimoni e influenzarono l'atteggiamento di quei testimoni che attendevano di essere interrogati. Il dottor Günther si riferí a un caso in cui un curato aveva fatto uso del suo diritto di rifiutare la testimonianza perché temeva di essere trattato in modo analogo dalla stampa. Sulla stampa scandalistica certe testimonianze venivano descritte come un "miscuglio fra enormi menzogne e tentativi di imposture, frutto di notizie e di citazioni distorte." Alcuni testimoni erano stati descritti come ossessionati dalla "mania di risarcimento." L'enorme pubblicità data al processo contribuí notevolmente ad aumentare la tensione. Non c'è da stupirsi se i testimoni, quasi tutti non abituati a nessun tipo di pubblicità, erano estremamente nervosi durante le udienze, e se a volte diventavano facile preda dell'apparato aggressivo e bene oliato della difesa. A nome di tutta la difesa, il professor Bruns disse che era contrario a qualsiasi influenza sproporzionata esercitata dalla stampa sull'opinione pubblica. Tuttavia, secondo il punto di vista della difesa, la stampa aveva attaccato con un istinto infallibile uno degli aspetti del processo, e cioè il valore delle testimonianze rese. La stampa doveva avere tutti i diritti di valutare ciò che stava accadendo in tribunale.

Al nono giorno (18 giugno 1968), il dottor Havertz annunciò:

> Gli esperti che compariranno questa settimana sono tutti, senza eccezione, proposti o addirittura convocati direttamente dalla difesa. Alcuni di questi esperti — lo sappiamo e ne abbiamo le prove — in virtú dei loro stretti rapporti con la ditta Chemie Grünenthal o della loro amicizia personale con qualcuno degli imputati, sono sospetti di parzialità, persino in caso di valutazione prudente.
>
> Si tratta infatti di accademici eminenti. Ma se in questo processo con questi difensori essi possono dare un aiuto indipendente in una corte indipendente, è un'altra questione. La legge prevede che un esperto non debba rappresentare alcun interesse, ma solo dare un aiuto indipendente a una corte indipendente. Ciò nonostante l'accusa non intende, almeno per il momento, esercitare il proprio diritto ai sensi del paragrafo 74 riguardante la norma di procedura penale di respingere la testimonianza degli esperti per sospetta parzialità. Noi crediamo che sia possibile e fattibile in questo processo dare un adeguato peso alle nostre riserve su-

gli esperti nell'ambito del diritto di controinterrogatorio che ogni partecipante al processo possiede e di attendere l'opportunità di valutare le testimonianze.

Il difensore dottor Schmidt-Leichner era furibondo. Egli pensava che non aveva alcuna importanza e non vi era alcun motivo di allarmarsi se alcuni esperti scientifici avevano a che fare con la Chemie Grünenthal o con qualcuno degli imputati.

Il primo esperto chiamato a testimoniare fu il professor Otto Rudolf Klimmer dell'Istituto di farmacologia dell'università di Bonn. Sulla base di esperimenti "non pubblicati," di rapporti apparsi nella letteratura del settore e di numerosi esperimenti condotti su cavie da scienziati legati alla Chemie Grünenthal, il professor Klimmer concluse che "una prova rigorosa e scientificamente inappellabile — ciò che sono stato chiamato a dare — della neuropatia causata dal talidomide negli animali usati nei test non può essere trovata nella letteratura che finora mi è capitata fra le mani." Quando fu interrogato dal dottor Weber, Klimmer dovette ammettere che non era possibile produrre la neurite multipla negli esperimenti su cavie, in seguito alla somministrazione di agenti come i barbiturati e il fenurone, sebbene le loro caratteristiche di agenti dannosi al sistema nervoso siano un fatto medicalmente accertato e indiscutibile.

Se gli esperimenti condotti su cavie non portano alla formazione di una neurite multipla in seguito alla somministrazione di composti che nella scienza medica sono noti come agenti produttori della neurite multipla nell'uomo, allora chiaramente gli esperimenti non si prestano affatto allo studio di simili reazioni tossiche. Un risultato negativo di simili esperimenti può essere ancor meno impiegato come prova per dimostrare che il tale o il tal altro composto *non* causa un danno neurologico nell'uomo. Come il professor Schimert di Monaco aveva fatto notare alla Chemie Grünenthal verso la fine della primavera 1961, è estremamente difficile simulare questo disturbo negli esperimenti con le cavie a causa della natura soggettiva dei sintomi. Sebbene siano piú pronunciate di quanto non si pensi normalmente, le capacità mentali del ratto non sono sufficienti per metterlo in grado di dire a uno scienziato che, dato che il Contergan era compreso nella sua

dieta, avvertiva una crescente sensazione di insensibilità nella coda e nelle zampe.

Il giorno dopo il professor Felix Sagher della clinica universitaria Hadassa di Gerusalemme testimoniò di non aver osservato alcun tipo di disturbo neurologico che assomigliasse a quelli descritti come neurite da talidomide durante il trattamento con fortissime dosi di talidomide di ventiquattro pazienti colpiti da lebbra. Secondo la Chemie Grünenthal ciò rappresentava la prova definitiva che il talidomide non causa alcun danno neurologico quando viene somministrato in precise condizioni cliniche e controllato in un ospedale dove si bada che non vengano ingeriti alcool o altri farmaci. Ad ogni modo, nei pazienti colpiti da lebbra il sistema nervoso è spesso già danneggiato e le vittime soffrono già di neurite multipla. Ovviamente, ciò li rende del tutto inadatti per uno studio del genere. Un risultato negativo dice molto poco. Escludendo le circostanze specifiche a cui alluse il dottor Havertz, vi sono innumerevoli ragioni per cui un simile esperimento non può portare a un risultato positivo. La capacità di diagnosi di un medico può essere non sufficientemente perfezionata, l'esperimento clinico può non essere adeguatamente condotto, e il numero dei pazienti sotto esame può essere troppo piccolo, ecc.

Il primo esperto medico chiamato dalla accusa fu Werner Scheid, professore di neurologia e di psichiatria all'università di Colonia. Scheid aveva avuto numerosi casi di neurite multipla causata dal talidomide, e fece una approfondita descrizione del quadro clinico di questo tipo di danno al sistema nervoso. A nome della difesa, Schmidt-Leichner protestò dicendo che Scheid stava leggendo parola per parola la dichiarazione che aveva preparato in precedenza. Il dottor Weber respinse l'obiezione e annunciò che, in considerazione della natura estremamente complicata del materiale, il professor Scheid era autorizzato a continuare la sua lettura. Scheid concluse:

1. Il talidomide è in grado di provocare la neurite multipla. Questa conclusione si basa sulle seguenti considerazioni:

a) Questa neurite multipla rivela un quadro clinico molto tipico, insieme a uno sviluppo non usuale. Il quadro clinico corrisponde a quello di una neurite multipla prevalentemente sensoria, accompagnata spesso da una grave e pronunciata parestesia. Lo sviluppo della sindrome è caratterizzato dal fatto che i sintomi, particolarmente per quanto riguarda le sensazioni, non diminui-

scono, oppure diminuiscono solo impercettibilmente, persino dopo parecchi anni. Questa combinazione fra quadro clinico e sviluppo della malattia non si verifica abitualmente nelle altre forme di neurite multipla.

b) Nel caso di tutti i pazienti colpiti da questa forma particolare di neurite multipla è stato ammesso dagli stessi pazienti l'ingerimento di talidomide.

c) Questa forma particolare di neurite multipla comparve per la prima volta dopo l'introduzione del Contergan sul mercato.

d) Nessun caso nuovo della sindrome è stato osservato dopo che il Contergan fu cancellato dall'elenco dei farmaci in commercio.

2. Si può dimostrare che la neurite multipla da talidomide si è verificata solo fra un certo numero di persone che avevano preso regolarmente questo sonnifero.

Da ciò consegue che altri fattori concorrono nel caso della neurite multipla da talidomide. Questi altri fattori, cioè tutto il problema della patogenesi, non sono rilevanti in questa sede. Persino se oggi si possono indicare con certezza, anzi regolarmente, il talidomide rimane la causa della neurite multipla nel senso che costituisce il primo anello nella catena della causalità.

3. Le considerazioni teoriche da parte di altri settori della medicina non sono atte a stabilire se la neurite multipla da talidomide come tale esiste oppure no.

4. Analogamente, in base ai risultati negativi conseguiti dopo gli esperimenti condotti su cavie non si può escludere la possibilità dell'insorgere della neurite multipla da talidomide nell'uomo o persino dubitarne.

5. Non ci si può assumere la responsabilità di condurre esperimenti sistematici su soggetti umani, esperimenti intesi a dimostrare gli effetti collaterali del talidomide in condizioni standardizzate. Chiunque esegua esperimenti del genere contravverrebbe alle norme etiche sia della professione medica che del codice penale, data la quantità di esperienze cliniche già disponibili.

6. Per molto tempo la neurologia clinica è stata in grado, grazie ai suoi metodi speciali, di fare accurate descrizioni di molti altri tipi di neurite multipla tossica senza incorrere in alcun errore. Malgrado tutti i progressi fatti l'anno scorso nel campo della medicina e dei metodi medici, la neurologia clinica ha il diritto e anche il dovere di fornire una prova valida e indipendente sul problema della neurite multipla da talidomide.

Nella testimonianza che seguí, la dottoressa Ellen Gibbels della clinica universitaria di Colonia trasse conclusioni analoghe. Il dottor Dörr, uno dei consulenti di von Schrader-Beielstein, chiese alla dottoressa Gibbels di rivelare i nomi e gli indirizzi delle pazienti che aveva esaminato. Quando la dottoressa Gibbels si rifiutò di farlo, Schmidt-Leichner chiese alla corte di respingere la sua deposizione, poiché aveva negato alla difesa la possibilità di controllare l'accuratezza di importanti dettagli della sua

indagine. Il giorno successivo la corte annunciò che la richiesta della difesa era stata respinta.

Il 1° luglio Eberhard Bay, professore di neurologia all'università di Düsseldorf, disse alla corte:

> Frequentemente — non una sola volta, ma molte volte — ho constatato che quando i pazienti descrivevano i sintomi tipici senza citare il talidomide, era già chiaro che il danno era stato causato dal talidomide, ed io ero in grado di chiedere ai pazienti direttamente: "E per quanto tempo avete preso il talidomide?" Naturalmente la cosa stupiva i pazienti, ed essi di solito chiedevano: "Ma come avete fatto a saperlo?"

"In quel periodo ebbi l'impressione che la Chemie Grünenthal non avesse alcun dubbio sul fatto che il Contergan fosse la causa della neurite multipla" disse il professor Bay. La conclusione che il Contergan causasse la neurite multipla fu pienamente confermata da altri due esperti che testimoniarono quello stesso giorno, e cioè da Jörg Zütt, professore di psichiatria e di neurologia all'università di Francoforte e da Paul Vogel, professore di neurologia dell'università di Heidelberg. Il professor Vogel affermò che in tutta la letteratura medica mondiale era stato riconosciuto che il Contergan era la causa della neurite multipla.

Il professor Hans Heinrich Wieck, testimoniando al processo di Alsdorf come ventesimo esperto medico, definí la neurite multipla da talidomide un "fatto scientificamente dimostrato" e descrisse un metodo sviluppato nella sua clinica per diagnosticare i casi dubbi. Il discorso di Wieck indusse l'avvocato della difesa Schmidt-Leichner ad interrompere il neurologo per chiedere "Chi è 'noi'?" Wieck lo rimandò alle regole della corte e chiese di non essere interrotto mentre parlava. "Vi interromperò ogni qual volta mi parrà. Potete esserne certo!" ribatté Schmidt-Leichner.

La testimonianza del professor Wieck fu violentemente criticata dall'ottantunenne professor Löffler di Zurigo. Quando fu sottoposto a controinterrogatorio dal magistrato che affiancava il pubblico ministero, Günther, il professore svizzero confessò di non aver mai visto nemmeno uno dei dodici casi a cui si era riferito nelle sue critiche. La sua deposizione si fondava interamente sul materiale messogli a disposizione dalla difesa. Questo fatto fece infuriare l'avvocato Schulte-Hillen, rappresentante legale di

molti co-querelanti. "Devo veramente protestare. È possibile che un eminente scienziato e la sua reputazione siano stati sfruttati in questo modo in questo processo!" L'avvocato della difesa saltò in piedi e vi fu un tumulto in aula. Ancora una volta il presidente della corte annunciò un intervallo per dare tempo alle due parti di calmarsi. "Persino un carattere buono come quello del dottor Weber, presidente della corte distrettuale, non può fare nulla contro la cocciutaggine della difesa," fu il commento della "Frankfurter Allgemeine" sugli avvenimenti della giornata.

Il 17 luglio il dottor Weber dichiarò che non si poteva proseguire con le udienze in quanto uno dei giudici era stato operato la sera prima. Quando le udienze furono riprese, il minuzioso controinterrogatorio a cui fu sottoposta la dottoressa Gibbels, che era già durato per tutta la giornata del 16 luglio, continuò per quasi altri due giorni.

Il 12 agosto 1968, ventisettesimo giorno delle udienze, la corte ascoltò le testimonianze riguardanti la causalità delle malformazioni. Il professor Widukind Lenz fu il primo esperto medico ad essere interrogato. Per tutta la durata dei dodici giorni di controinterrogatorio Lenz non esitò mai un solo istante, malgrado i tentativi congiunti di diciotto avvocati della difesa di farlo cadere in contraddizione. Sebbene i metodi della difesa e il suo comportamento impressionassero certamente molti giornalisti, altri furono chiaramente piú critici, come risulta da un articolo apparso su "Die Zeit" del 22 agosto 1968. Il giornalista scrisse:

Non passa quasi un giorno senza che Schmidt-Leichner non accusi la corte di violare le regole procedurali.

Schmidt-Leichner e i suoi colleghi stanno ricorrendo a qualsiasi espediente retorico e drammatico possibile. Quando parlano degli infortunati, la loro voce trema dall'emozione, quando si mette in dubbio l'irreprensibilità di un esperto della difesa, lo avvocato della difesa balza in piedi indignato, quando parla un esperto dell'accusa, la sua credibilità e la sua competenza vengono costantemente messe in dubbio. Malgrado ciò, cosí come stanno le cose a tutt'oggi, la corte ha dimostrato piú di una volta di essere in grado di distinguere fra i fuochi d'artificio verbali e i fatti. Tutti quegli effetti sonori chi sono destinati ad impressionare? Indubbiamente solo gli esperti che non hanno esperienza in fatto di processi, e naturalmente, i co-querelanti.

E infine lo stile del processo della Grünenthal sta urtando l'opinione pubblica. I dubbi che nascono continuamente sugli obiettivi del processo e sulla difficoltà di fare un processo medico vengono ampiamente messi in rilievo..."

"Nell'interesse di scoprire la verità, l'ufficio stampa della Grünenthal diffonde persino gli ultimi scandali sulla Associazione dei genitori dei bambini infortunati," commentò amaramente "Die Zeit."

Durante l'interrogatorio del professor Lenz, la difficoltà principale consisteva nel fatto che gli avvocati della difesa non comprendevano — o fingevano di non comprendere — il tipo di metodo scientifico adottato nelle ricerche biologiche. La difesa non voleva accettare il fatto che nel campo di una scienza empirica è impossibile fornire un tipo di prova sorretta da un teorema matematico. Non apprezzò nemmeno il fatto che le conclusioni a cui si arriva in discipline come la biologia si fondano principalmente sulle probabilità. Un giorno dopo l'altro Lenz cercò pazientemente di spiegare questi fatti senza perdere la calma e senza farsi provocare dalle accuse della difesa la quale sosteneva che egli era "incompetente, non degno di fiducia," ecc.; tutte le deposizioni si perdevano nella discussione della teoria del metodo scientifico. Preoccupato di analizzare i problemi obiettivamente da tutte le angolazioni, Lenz fece notare persino certi punti deboli di alcuni dettagli della propria indagine. Probabilmente si rese presto conto che un simile atteggiamento era un'impresa ingrata. L'aggressività della difesa a volte creò un'atmosfera estremamente esplosiva. L'accusa chiese che osservazioni come "Gli esperti e l'accusa sono la stessa cosa" fossero denunciate dal presidente. Weber, il presidente, non ne tenne quasi conto. Egli non si rese conto di aver autorizzato qualsiasi tipo di comportamento inadeguato durante le udienze del processo.

Quando Havertz chiese che fossero chiamati a testimoniare altri eminenti esperti medici dal Giappone, dai Paesi Bassi, dall'Inghilterra, dalla Svizzera e dalla Svezia, Schmidt-Leichner dichiarò che ciò voleva dire che l'accusa considerava Lenz incompetente come esperto. La richiesta poteva essere accolta e si potevano chiamare altri esperti solo se la corte aveva qualche dubbio sulla competenza del professor Lenz. Ribattendo a questo grottesco attacco, Havertz disse: "L'accusa non ha il minimo dubbio sul fatto che il professor Lenz possieda una specifica conoscenza e una vasta esperienza del tutto fuori del comune come infatti si sono raramente viste in un tribunale." I testimoni chiamati avrebbero semplicemente dimostrato

"che non vi è nessuno scienziato di fama mondiale che avrebbe dubitato del nesso esistente fra il Contergan e le deformità." Ci fu un accanito scontro fra la difesa e l'accusa quando Schmidt-Leichner chiese col sangue alla testa: "Avete regole diverse per il processo qui ad Alsdorf?"

"Ho la sensazione che dovreste forse attenervi un po' piú alle regole procedurali, visto che chiedete agli altri di farlo," ribatté l'avvocato dell'accusa Knipfer. "Finora sono stati respinti i vostri punti di vista, non quelli dell'accusa."

Quando a Lenz fu chiesto se considerava possibile il fatto che qualche virus sconosciuto potesse aver causato l'epidemia delle malformazioni, egli rispose: "Un virus non si fermerebbe alla frontiera." È difficile immaginare che il muro di Berlino possa arrestare un virus del genere. Quando Lenz aggiunse: "Il compito di dimostrare una simile affermazione assurda spetta a quelli che la fanno," il presidente lo rimproverò.

Quando a un certo punto la difesa cercò di irretire Lenz con domande di natura piú legale, egli commentò: "Non mi interessa l'esito del processo, bensí l'accuratezza scientifica."

La grande calma di Lenz dimostrata durante il controinterrogatorio fece una profonda impressione sui presenti. "L'unico che conservi un buon controllo di sé ad Alsdorf e che si rifiuti di farsi scuotere nella propria calma stoica dalle domande ostili, dalle incalzanti insinuazioni sulla sua conoscenza e dalla affermazione che i suoi metodi sono 'inutili,' è il professor Lenz. Egli risponde con dovizia di particolari ad ogni domanda che gli viene posta," scrisse il giornale "Westfälische Nachrichten" il 31 agosto.

Fuori dall'aula stavano giocando tre bambini mutilati alle braccia e alle gambe, non sapendo che dentro quell'aula si stava discutendo sul problema perché essi e migliaia di altri bambini non erano nati sani e normali. I partecipanti al processo dovevano passare davanti a questi bambini deformi che stavano giocando, diverse volte al giorno, davanti a tre silenziosi accusatori assistiti da una infermiera della Croce Rossa, mentre le loro madri erano in aula per seguire il processo.

Lenz non fu solo a combattere la sua battaglia. La stragrande maggioranza degli esperti medici chiamati a

testimoniare lo appoggiarono sulla questione della causalità. Il professor Johannes Thomas di Mülheim-Ruhr descrisse quattro casi di madri che avevano dato alla luce bambini deformi; egli aveva saputo prima del parto che le madri avevano preso il talidomide durante il periodo critico della gravidanza:

Nel corso dei miei studi in teratologia ho considerato questi casi come esperimenti umani involontari e li ho trattati normalmente. Sulla base di queste osservazioni dispongo ora delle prove empiriche e scientifiche che il talidomide causa le malformazioni nell'uomo.

Il fatto che quei tre bambini le cui madri avevano ammesso di aver preso il talidomide prima del parto, avrebbero mostrato tutti, uno dopo l'altro la sindrome di Wiedemann, costituiva una probabilità su un bilione, continuò Thomas, e aggiunse che le embriopatie, insieme alle embriopatie causate dai raggi X e dalla rosolia, erano citate nella letteratura mondiale del suo campo scientifico come esempi classici di deformità causate da influenze esterne.

Il professor Otto Hövels, direttore della clinica universitaria pedriatica di Francoforte, fece una descrizione critica e una valutazione di tutti i fatti noti sull'aumento epidemiologico della deformità specifica descritta da Lenz e da altri, verificatasi dopo la comparsa sul mercato del talidomide, e scomparsa improvvisamente circa nove mesi dopo che il farmaco era stato ritirato. Hövels concluse: "Vi è un cosí alto grado di probabilità per cui è lecito concludere che il talidomide è la *conditio sine qua non* della proliferazione epidemica della sindrome di Wiedemann che non riesco a immaginare motivazioni scientifiche che potrebbero escludere un nesso causale."

Mentre il professor Hövels veniva interrogato, il dottor Sievers, uno degli imputati, presentò un grafico che sembrava dimostrare che il numero dei casi di fecomelia (un tipo di malformazione diverso dal "tipo da talidomide") era la metà di quello della cosiddetta sindrome da talidomide. Hövels reagí immediatamente: "Avete scelto una scala logaritmica di rappresentazione, e lo devo criticare, nel caso qualcuno della corte non comprenda le implicazioni che ne derivano." Poi chiarí che il rapporto fra la curva che rappresentava la peromelia e la curva che

rappresentava l'inizio delle deformità da talidomide era piú vicino a uno su venticinque quando veniva rappresentata su scala normale (non logaritmica).

Con grande sorpresa per tutti, la Chemie Grünenthal fu in grado di presentare certi esperti medici i quali affermarono che l'ipotesi che il talidomide causava le anormalità non era dimostrata. Quando l'impressione suscitata dal disastro del talidomide aveva spinto le autorità mediche della maggior parte dei paesi civili a rendere notevolmente piú severa la propria legislazione per quanto riguarda il controllo dei farmaci; quando l'azione teratogenetica del talidomide era riportata nei manuali elementari degli studenti di medicina come esempio orripilante della teratogenicità dei farmaci sull'uomo; quando l'ingerimento del talidomide durante il periodo critico di gravidanza era considerato una ragione sufficiente per procedere a un aborto legale in Svezia; quando gli scienziati di tutto il mondo stavano collaborando con le autorità di controllo e con le industrie farmaceutiche per evitare una ripetizione di ciò che era accaduto; quando in occasione di congressi internazionali sulla scienza medica nessuno aveva mai alzato la voce per confutare le interpretazioni di Lenz; quando le società farmaceutiche di tutto il mondo, a oriente e a occidente, avevano incluso la sperimentazione dei farmaci per stabilirne la teratogeneticità come una procedura standard per stabilire la tossicità dei farmaci; quando la Astra Co. che aveva prodotto il farmaco in Svezia su licenza della Grünenthal aveva ammesso durante il processo in Svezia che il talidomide doveva essere considerato in linea di massima teratogenetico nell'uomo; e quando, infine, i produttori inglesi, la Distillers, avevano acconsentito in base a una transazione privata a pagare somme di denaro a titolo di risarcimento ai genitori dei bambini malformati, nessuno si sarebbe aspettato che un professore di anatomia dell'università di Gottinga (Erich Blechschmidt), un professore di patologia (Karl Ferdinand Kloos), un professore di ortopedia della facoltà di medicina di Aquisgrana (Anton Hopf) e un professore di legge forense (Gerhard Rommeney) di Berlino, affermassero nell'edificio della piccola città di Alsdorf nel Nordrhein-Westfalen che non era mai stato dimostrato che il talidomide causava danni al feto. Per confondere gli esperti medici che stavano testimonian-

do in favore dell'accusa sulla questione della causalità fra il talidomide e la deformità, gli avvocati della difesa ripetutamente facevano notare che in paesi come la Cecoslovacchia, l'Ungheria e la Polonia, dove il talidomide non era in vendita, si era verificato un notevole aumento di malformazioni da talidomide. La difesa non produsse mai alcun materiale a dimostrazione di questa affermazione, che infatti era del tutto falsa.

Il processo continuava. Venivano consumati chilometri e chilometri di nastri per registrare le deposizioni, si stavano ammucchiando innumerevoli pagine stenografate. Il processo era diventato una macchina autonoma che procedeva per conto proprio.

Contrariamente a quanto era accaduto in Svezia e in molti altri paesi, la stampa della Germania occidentale sin dall'inizio si polarizzò notevolmente. A mano a mano che le udienze andavano avanti, si faceva sentire un gruppo di giornali di destra che piú o meno arbitrariamente appoggiava i produttori del talidomide e contribuiva a diffondere la versione della Grünenthal della "Storia del Talidomide." D'altro canto, giornali come "Der Spiegel," "Westfälische Nachrichten," "Die Zeit" e specialmente la "Frankfurter Allgemeine Zeitung" tentavano coerentemente di dare una immagine piú obiettiva del processo.

Il professor Heinz Weicker, come Lenz, aveva condotto un approfondito e dettagliato studio sulle cause delle deformità prodotte dal talidomide. Quando la difesa si rese conto che nessun controinterrogatorio avrebbe potuto annientare il caso costruito da Lenz e da Weicker, adottò una nuova tattica. Questi scomodi esperti medici dovevano essere allontanati dal processo. L'11 settembre la difesa chiese che il professor Weicker, che era stato chiamato come testimone della accusa, venisse allontanato sulla base del fatto che egli aveva certi pregiudizi nei confronti della Chemie Grünenthal. Con grande costernazione di tutti, il 30 settembre la corte accolse la richiesta della difesa e negò a questo esperto di fama internazionale il diritto di fornire le prove per l'accusa.

Quando Friedrich Coulston, professore di tossicologia e di patologia della Union University di Albany, New York, fu chiamato dalla difesa e fu ascoltato il 23 ottobre, Schulte-Hillen, co-pubblico ministero, insinuò che la sua testi-

monianza era stata scritta in modo tendenzioso per favorire la posizione della Grünenthal. Vi furono violente proteste da parte della difesa e quando Schulte-Hillen chiese: "Avete ricevuto qualche offerta di sussidio finanziario?" Damassiotis, avvocato della difesa, si infuriò: "Non siamo disposti a tollerare l'impiego di simili tattiche da guerriglia contro gli scienziati." Schulte-Hillen si difese: "Tutti noi presenti in questa aula saremmo interessati di sapere se questa testimonianza specializzata viene data secondo le regole della giustizia americana che permette ai testimoni di mettersi da una parte o dall'altra, oppure se viene data secondo le regole della giustizia tedesca." Dietro richiesta del co-pubblico ministero l'esperto fu messo sotto giuramento.

Una breve pausa serví solo a calmare il risentimento da ambo le parti. Il pubblico ministero Günther chiese poi che un esperto, nominato recentemente dalla difesa, il professor George Gottschewski, direttore dell'Istituto di immunobiologia Max Planck, venisse sentito solo dopo alcune settimane per dare all'accusa la possibilità di studiare le prove da lui fornite. Quando la corte respinse questa richiesta, Havertz chiese a Gottschewski quali fossero i suoi rapporti personali con la Chemie Grünenthal. Il professore ribatté adirato che egli era presente in aula esclusivamente per discutere questioni scientifiche. Ma Havertz insistette. "Tenuto conto dei rapporti speciali di questo scienziato particolare in questo processo particolare contro questi difensori particolari, egli può essere considerato un esperto indipendente?" Gottschewski disse che non poteva sobbarcarsi l'onere finanziario delle indagini che conduceva per conto di società private.

Schulte-Hillen fece notare che questo tipo di interrogatorio era perfettamente legale e che era addirittura suo dovere farlo, "anche se la difesa sostiene che si tratta di una tattica da guerriglia."

L'accusa accolse la richiesta di Schulte-Hillen. Dopo una lunga battaglia fra l'accusa e la difesa, il 18 novembre il presidente dichiarò che la richiesta dell'accusa era giustificata e Gottschewski era stato respinto come esperto.

Durante le sedute successive, furono interrogati gli scienziati che si occuparono dello sviluppo del talidomide. Il professor Keller, che stava eseguendo gli esperimenti con animali, disse alla corte che inizialmente aveva pen-

sato che il talidomide fosse un composto antistaminico, ma che in seguito le sue proprietà sedative erano state scoperte durante gli esperimenti condotti su animali. Tutte le registrazioni dei suoi esperimenti erano state passate alla società quando lasciò il suo incarico. Keller aveva fatto esperimenti anche su se stesso, e una volta aveva preso 10 grammi di talidomide. Quando fu interrogato a proposito di un simposio sul talidomide che la Grünenthal aveva organizzato nel 1955, il pubblico ministero Knipfer chiese quale "fosse stata la conclusione del simposio per quanto riguarda la preparazione e il collaudo del talidomide."

Il professor Keller rispose: "Se ricordo bene, gli sperimentatori non erano particolarmente entusiasti. Si diceva: 'Bene, insomma, funziona. Ma vi sono abbastanza altri sonniferi in commercio. Non è del tutto chiaro quali siano i vantaggi reali del K 17, a parte la sua notevole mancanza di tossicità.'"

Keller disse anche di essere stato scettico sul futuro del talidomide, specialmente se lo si paragonava ad altri sedativi venduti dalla concorrenza. Quando il presidente chiese a Keller se aveva qualche altro dubbio particolare sulla sostanza, Keller rispose: "Sin dal 1961 mi sono arrovellato il cervello per cercare di ricordare se sono stati fatti errori nella sperimentazione del preparato K 17, se qualche cosa di importante è stata dimenticata o ignorata. Vi assicuro che nessuno è piú infelice di me per la scoperta e la storia successiva di questa sostanza. Ma prevedere le conseguenze cui saremmo andati incontro avrebbe richiesto capacità profetiche."

Durante una discussione sulla teratogeneticità del talidomide, Keller affermò: "Vorrei dire che a quell'epoca non ho mai constatato un effetto teratogenetico. E non solo non l'ho constatato io, non lo ha mai constatato nessuno alla Chemie Grünenthal o chiunque altro in tutta l'industria farmaceutica."

Keller affermò anche che i suoi risultati erano stati verificati da dettagliati esperimenti condotti su animali dalla Smith, Kline and French. Tutto questo non era vero. Contrariamente ai risultati pubblicati da Kunz, Keller e Mückter, gli esperimenti condotti su animali da quella società non dimostrarono alcun effetto sedativo o sonnifero, nemmeno quando furono somministrate forti dosi

di talidomide agli animali. Quando al dottor Gerhard Osterloh, un altro farmacologo, che aveva eseguito qualche esperimento farmacologico con il talidomide, fu chiesto se avesse fatto e conservato le annotazioni dei suoi esperimenti, egli rispose: "Sí, naturalmente. Possiedo ancora quelle annotazioni."

Cosí Osterloh aveva ancora qualcuna di quelle annotazioni, ma esse erano già scomparse nel 1959 dagli archivi della società. Per gettare un po' di luce sulla questione curiosa di che cosa era accaduto alle annotazioni originali inizialmente in possesso della Chemie Grünenthal, il dottor Hilmar von Veltheim, rappresentante legale della società, fu interrogato dall'accusa il 6 novembre 1968. Il dottor von Veltheim affermò che il dottor Mückter gli aveva detto che quelle annotazioni non servivano piú poiché i risultati delle ricerche dovevano essere pubblicati in un articolo specifico. Quando l'ufficio ricerche traslocò nel 1959 nel nuovo edificio, le singole annotazioni "erano andate perdute." Numerosi documenti erano stati abbandonati nel vecchio edificio. Il presidente Weber osservò: "Allora devono essere ancora lí!"

Von Veltheim rispose: "Ciò che è stato lasciato lí, è stato un po' sgomberato."

Presidente Weber: "Quindi distrutto tutto quanto?"

Von Veltheim: "È probabile che tutto sia andato a finire nella cantina dove sono archiviate tutte le documentazioni."

L'accusa e il presidente della corte erano interessati a chiarire il destino delle annotazioni in quanto l'articolo definitivo di Kunz, Keller e Mückter riguardante i risultati dei test da loro eseguiti non conteneva quasi nessun dato che giustificasse le conclusioni dell'articolo. Per quanto riguarda i test tossicologici, l'articolo conteneva semplicemente affermazioni sommarie, prive di qualsiasi dettaglio specifico indispensabile per valutare il valore della indagine svolta.

Alcuni dei medici che avevano sottoposto per primi il talidomide a test clinici dimostrarono di avere ricordi molto divergenti quando furono interrogati su quali test erano stati effettivamente eseguiti durante gli esperimenti. In generale dissero che le annotazioni di questi test non esistevano piú. Non erano stati fatti veri e propri piani per l'esecuzione di questi test. Il dottor Esser, che in-

sieme al dottor Heinzler aveva pubblicato uno dei primi articoli sugli esperimenti clinici eseguiti con il talidomide, ammise che non si era eseguito alcun test per stabilire l'effetto del farmaco sulla funzione del fegato e dei reni, e che non riusciva a ricordarsi se il composto aveva prodotto qualche effetto sul sistema nervoso centrale o sulla pressione del sangue. Esser ammise che aveva poche esperienze per quanto riguarda i test di nuovi farmaci.

La Chemie Grünenthal ricorse ai metodi di propaganda fuori dal tribunale, metodi spesso discutibili. Cominciarono ad apparire articoli sui giornali in cui si diceva che famosi scienziati nutrivano forti dubbi sul fatto che le deformazioni fossero causate dal talidomide. *Qual è l'effetto del Contergan? Difensori scientifici sono favorevoli al sonnifero* ("Chist und Welt," 9, 4 marzo 1966). *Esperti denunciano la teoria del Contergan* ("Hannoversche Allgemeine Zeitung," 27 maggio 1966). *Nuovi dubbi sulla teoria del Contergan* ("Sonnabend," 26 febbraio 1966). "Le deformità non sono dovute al talidomide bensí alle particelle radioattive," sembra sia stato detto da Cecil Frank Powell, vincitore britannico del premio Nobel 1950 per la fisica. Altri noti farmacologi ed embriologi medici, come il professor Degenhardt dell'università di Francoforte e il professor Tuchmann-Duplessis della Sorbona, sembrano aver espresso dubbi sul fatto che il talidomide sia stato la causa delle malformazioni.

Molti di questi articoli potevano essere fatti risalire a un certo Alfred Püllmann. Lenz scrisse personalmente agli scienziati citati da Püllmann. Rispondendo, tutti negarono categoricamente di aver mai fatto simili affermazioni. Erano tutti assolutamente convinti che il talidomide fosse la causa dell'epidemia di focomelia! Lenz chiese ripetutamente di parlare con Püllmann, ma ciò gli fu ostinatamente rifiutato.

Un giorno, accusando la Grünenthal di manipolare la stampa, Schulte-Hillen citò un'intervista che era apparsa sul "Düsseldorfer Handelsblatt" in data 13 settembre 1968. In quell'intervista, l'avvocato della difesa, Dahrendorf, disse: "Manipolazione? Potremmo chiamarlo 'influenzamento.' Certamente cerchiamo di influenzare i giornali attraverso il nostro servizio stampa. A nostro parere, ciò non solo non è disonorevole, ma anzi doveroso." Il 26 maggio 1970 il pubblico ministero Knipfer disse che almeno cin-

que giornalisti si erano messi in contatto con l'accusa durante il processo per lamentarsi di essere stati minacciati di "rappresaglie" dai rappresentanti della Chemie Grünenthal perché alla ditta non erano piaciuti i loro servizi giornalistici.

Un altro ricercatore clinico, il dottor Jung, che aveva percepito un regolare onorario mensile per la sperimentazione dei farmaci della Grünenthal, affermò che il Contergan si era rivelato un ottimo sedativo. Quando fu interrogato circa un rapporto in cui Jung aveva scritto di aver "interrotto la somministrazione" del farmaco in tre casi a causa degli effetti collaterali, Jung dichiarò che l'espressione "interrotto la somministrazione (*abgesetzt*)" era stata scelta male. Infatti, egli aveva semplicemente diminuito la dose! Durante un interrogatorio di un'ora in cui l'accusa cercò di chiarire il rapporto fra l'articolo di Jung e il testo originale, Jung dichiarò: "Io penso che voi abbiate l'impressione che la medicina sia una scienza esatta. Vi sbagliate di grosso. Un medico deve prendere molte decisioni in base alla sua esperienza e al suo intuito. Non mi piace affatto che voi attribuite tanta importanza alle cifre."

Quando Günther volle sapere perché nel suo articolo non si faceva cenno alla durata del trattamento, Jung rispose: "Ci è sfuggito."

Un certo professor Kloos aveva partecipato al simposio organizzato dalla Chemie Grünenthal nel 1955. Tre medici avevano riferito di aver fatto esperienze insoddisfacenti con il talidomide. Il professore non riuscí a ricordarsene bene. L'accusa cercò di rinfrescargli la memoria citando la sua testimonianza data alla polizia alcuni anni prima. "Come è possibile che in tribunale riusciate solo a descrivere risultati positivi?" Il pubblico ministero Günther disse: "Forse la memoria vi dà un'immagine idealizzata, cosí come si vede la propria gioventú sempre in una luce tutta rosa."

Alla clinica universitaria di Bonn, il talidomide era stato sperimentato su 140 bambini, di cui sette avevano meno di un anno. A quaranta bambini, la maggior parte dei quali aveva disturbi al cervello, il farmaco fu dato fino a nove settimane, sotto il controllo del dottor Konrad Lang. Ai genitori non era stata chiesta l'autorizzazione, né erano stati informati che i loro bambini venivano trat-

tati con un sedativo completamente nuovo nel corso di un esperimento clinico. Il presidente Weber non nascose la propria sorpresa quando venne a conoscenza delle forti dosi somministrate: erano da 11 a 20 volte maggiori delle dosi raccomandate agli adulti. Lang rispose che la metà dei bambini era mentalmente disturbata o che aveva disturbi cerebrali. Egli ammise che vi furono anche altri bambini che avevano ricevuto le stesse forti dosi di talidomide. Lang non aveva constatato alcun effetto collaterale. Un bambino aveva avuto un collasso circolatorio, un bambino era morto in seguito a un difetto cardiaco congenito, un bambino di tre mesi era morto in seguito a insufficienza cardiaca, un bambino di ventun mesi con disordini convulsivi aveva temporaneamente perso la vista. Lang disse che era molto discutibile se quelle reazioni fossero dovute alla medicina somministrata. Dopo essere stato informato dai suoi colleghi durante il 1960 di esperienze ancor meno soddisfacenti fatte con il talidomide, cessò di impiegare quel farmaco.

Havertz gli chiese: "Mi piacerebbe chiarire un altro punto, e cioè il vostro rapporto scritto, sul quale il presidente ha già fatto numerose annotazioni — vorrei prendere l'ultima frase del volume 18, pagina 233. Il rapporto termina come segue: 'Generalmente il Contergan può essere definito un sedativo dall'azione rapida particolarmente indicato per i bambini.' La mia domanda è questa: quando avete scritto quest'ultima frase, avete basato la vostra convinzione sul fatto che il materiale in fase di sperimentazione e i bambini sottoposti all'esperimento erano tali da permettere una simile affermazione sostanzialmente sulla base dell'effetto e dell'indicabilità per i bambini? Ci avete detto, ricordate, che nella maggior parte dei casi i bambini soffrivano di disturbi mentali."

Il dottor Lang rispose: "In realtà, il materiale non è compilato con tanto rigore da poter dare una risposta precisa di questo genere. Come vedete, non si è trattato di un esperimento clinico sistematico." Lang ammise di non aver mai sperimentato un farmaco prima che comparisse sul mercato.

La deposizione del dottor Augustin Blasiu durante l'inchiesta svolta dall'accusa prima del processo è già stata citata e indubbiamente ha avuto un notevole peso. Deve essere stata molto imbarazzante per gli imputati. Blasiu

disse di non aver mai dato il talidomide a donne incinte. In quell'occasione affermò anche di non avere alcuna idea del modo in cui la Chemie Grünenthal aveva abusato del suo articolo per il proprio materiale propagandistico, sostenendo che il talidomide era un farmaco indicato durante la gravidanza. Egli avrebbe protestato energicamente contro la distribuzione di un simile materiale propagandistico che egli definí "sleale, atto a travisare i fatti e irresponsabile." Quando Blasiu stava per essere interrogato davanti alla corte il 25 novembre 1968, la difesa espresse la stupefacente e grave accusa che Blasiu era stato intimorito dai funzionari della polizia durante l'interrogatorio, e che essi avevano cercato di influenzarlo. Secondo la difesa il poliziotto sembrava aver detto: "Avete messo su un bello studio — la Grünenthal ha pagato tutto per voi," e "Siete responsabile delle deformità?" Poi Blasiu raccontò alla corte le sue ricerche sul talidomide. Disse anche di non aver mai dato il farmaco durante la gravidanza. Il presidente Weber volle conoscere l'opinione di Blasiu sulle accuse della difesa contro i funzionari della polizia. Per quanto riguarda la difesa dell'accusa, Blasiu disse di non essere mai stato accusato di essere responsabile delle deformità. Weber chiese se Blasiu era stato in qualche modo minacciato o fatto oggetto di prepotenze.

"Sí, alla fine, mi fecero la seguente domanda: perché non avevo dato il farmaco a donne gravide?" A questa domanda egli aveva risposto: "Abbiamo imparato fin da studenti a non dare mai farmaci durante la gravidanza."

Rispondendo alle domande dell'accusa, Blasiu dichiarò: "Non so se i funzionari che mi hanno interrogato mi hanno chiesto se la Grünenthal ha pagato per mettere su uno studio. Mi hanno chiesto se avevo fatto dei viaggi all'estero a spese della Grünenthal, in America e in Inghilterra."

L'accusa voleva sapere se era stata effettivamente esercitata qualche pressione indebita. Blasiu disse: "La prima volta che si ha a che fare con la polizia ci si sente sempre un po' angosciati." Sebbene non vi fosse nulla che avvalorasse le accuse della difesa, data la gravità delle stesse fu interrogata la polizia. Entrambi i funzionari assicurarono alla corte che nessun tipo di pressione era stato esercitato su Blasiu. L'indagine si era svolta in un'atmosfera piú che buona. Lo stesso dottor Blasiu aveva dettato

la maggior parte del verbale che era stato controllato frase per frase. Finita l'inchiesta, egli aveva chiamato la signora Blasiu, entrambi avevano ricevuto una copia e il verbale era stato ancora una volta riletto, frase per frase.

Ad Hans von Kress, professore di medicina interna, fu chiesto se era il caso di somministrare durante la gravidanza un tipo completamente nuovo di sedativo, come il talidomide, con gli eventuali rischi di effetti dannosi sull'embrione. Egli rispose: "Si trattava di una nuova sostanza. Se mi chiedete il mio parere, non avrei permesso che fosse dato a una donna incinta, nel campo per il quale io sono responsabile. Ma si vede che altri hanno avuto il coraggio di prendersi questa responsabilità..."

Lo stesso giorno in cui Blasiu comparve davanti alla corte, la difesa avanzò un'altra sorprendente richiesta: e cioè che il professor Widukind Lenz venisse respinto dalla corte come esperto medico, perché lo si sospettava di parzialità. Il giorno dopo tutta la difesa presentò una motivazione di settantaquattro pagine a giustificazione della sua richiesta.

La difesa descrisse Lenz come "un esperto che è ossessionato dalla sua posizione, con una convinzione quasi religiosa della sua missione per cui si è fatto un dovere di portare alla luce le cause delle recenti deformità dimostrando che l'unica responsabilità era da ricercarsi nel sedativo Contergan e nei suoi produttori." Lenz era colpevole di "polemiche con gli associati della Grünenthal, di calunnie e di tradimento contro i difensori" e di "essersi fatto pubblicità ancora prima del processo con osservazioni denigratorie, critiche implicite ed esplicite, per non parlare del suo comportamento offensivo." Egli aveva anche "personalmente attaccato i suoi avversari scientifici con conferenze arroganti e insinuazioni e critiche offensive."

Le altre accuse che gli venivano mosse riguardavano il fatto che era stato assunto come esperto privato per difendere interessi stranieri ed opposti, in quanto egli aveva confermato la causalità nel caso di almeno venti bambini deformi, e ciò era stato impiegato contro la Chemie Grünenthal nel corso di procedimenti legali civili. (La verità che sta dietro queste accuse è che Lenz, in collaborazione con il dottor Jan Winberg, nominato dal Consiglio medico svedese come investigatore ufficiale dei

danni causati dal talidomide, aveva fatto alcune dichiarazioni sulla causalità del talidomide in un'indagine su deformità che si sospettavano fossero state causate da farmaci. Lenz e Winberg avevano studiato quei casi per separare i casi dubbi dalle tipiche deformità da talidomide. Le loro affermazioni dovevano costituire la base delle trattative per la transazione con la Astra.)

Lenz era inoltre sospettato di avere attivamente appoggiato i procedimenti legali civili contro la Chemie Grünenthal e di aver agito come consulente medico e legale dei genitori dei bambini danneggiati. Egli aveva anche mantenuto stretti contatti con l'accusa e aveva dato consigli tecnici di natura non obiettiva. Si era inoltre adoperato per la raccolta di fondi per i bambini danneggiati dal talidomide.

Nella richiesta di espellere il dottor Lenz, la difesa concluse: "Ai fini di questo processo, il professor Lenz non ha alcun peso specifico, ma piuttosto, tenuto conto della esigenza di obiettività, egli è l'esperto meno indicato che si possa immaginare."

Il co-pubblico ministero Schulte-Hillen cominciò ad agitarsi: "Nel 1961 vi fu un solo uomo che senza alcun aiuto si rese conto di questa enorme catastrofe. Questo uomo diede nuove speranze a migliaia di genitori di tutto il mondo, e probabilmente salvò migliaia di bambini. Fu quell'uomo che il 24 novembre 1961 si sentí dire, durante una discussione al Ministero degli interni, che la società Grünenthal era riluttante a ritirare il farmaco dal commercio per motivi finanziari. Il professor Lenz ha lottato per anni per impedire che la verità fosse soffocata dal potere finanziario. Considero l'affermazione della difesa a giustificazione della sua richiesta come uno scandalo pubblico."

Il pubblico ministero Havertz dichiarò il 20 dicembre in una risposta dettagliata che aveva giudicato completamente ingiustificata la richiesta della difesa; egli era dell'avviso che la tattica della difesa era diretta contro la reputazione personale di Lenz. Egli concluse: "Il disagio per il comportamento della difesa continua ad aumentare. Walter Dirks, indubbiamente uno dei piú importanti giornalisti di lingua tedesca, ha scritto a proposito del processo che si sta svolgendo qui ad Alsdorf nei 'Frankfurter Hefte' del novembre 1968":

Attualmente stiamo assistendo a uno scandalo morale. La cosa sta già andando avanti da un pezzo. Lo scandalo consiste nel modo in cui la difesa tratta gli esperti, il pubblico ministero, i coquerelanti e la corte. Il modo di fare e l'atteggiamento della difesa non possono essere stati stabiliti senza l'accordo dei difensori e della loro società. La società si rende almeno conto di aver perso la faccia con il suo comportamento in questo periodo? Non si rende conto che i metodi della sua difesa suscitano soltanto disprezzo? Stiamo assistendo a uno scandalo morale.

L'avvocato della difesa Schmitz ribatté: "Signor presidente, se il pubblico ministero dottor Havertz si associa alle osservazioni del signor Dirks e se sostiene che la difesa si sta attirando il disprezzo di tutti, lascerò l'aula finché la cosa non sarà risolta. Chiedo una dichiarazione."

Il co-pubblico ministero Schreiber: "Perché l'avvocato della difesa interrompe? Per favore, lasciate finire il pubblico ministero. Noi vi abbiamo permesso di pronunciare la vostra ricusazione, tre ore di lamentele, senza interrompervi."

L'avvocato della difesa Dörr: "Nella nostra ricusazione non abbiamo citato nessuna pubblicazione come quella appena citata dal pubblico ministero Havertz. Il pubblico ministero vuole per favore dirci se egli si identifica con questa pubblicazione? Se non lo farà, penseremo che le cose stiano cosí."

Il co-pubblico ministero Schreiber: "Se non lo fa lui, lo farò io."

L'avvocato della difesa Dörr: "In queste circostanze la difesa non può piú partecipare alle successive discussioni del processo."

Il pubblico ministero Havertz: "Affinché questi avvenimenti possano essere registrati, posso chiedere che tutta questa tesi venga inclusa sotto forma di appendice al verbale delle discussioni di oggi?"

Il presidente Weber: "Non posso impedire alla difesa di lasciare la corte."

L'avvocato della difesa Dahrendorf: "Forse, signor presidente, sarebbe il caso che diceste al pubblico ministero che vi sono certi limiti che vanno rispettati."

Il presidente Weber: "Signor Dahrendorf, non sono qui a correggere ogni osservazione che viene espressa, come un maestro di scuola. Non lo farò. Se la difesa desidera lasciare l'aula, lo faccia. Se ciò significa che il processo

non può andare avanti, si dovranno accettare le conseguenze."

Allora Dörr lasciò l'aula. Schreiber dichiarò il 30 dicembre 1968: "Propongo che la ricusazione della difesa riguardante un testimone esperto, il dottor Lenz, per sospetta parzialità, venga respinta. La ricusazione della difesa non si ferma al sospetto di parzialità, è un attacco diretto contro il dottor Lenz, la cui approfondita conoscenza e il cui coraggio hanno impedito alla Chemie Grünenthal di trarre altri profitti da un farmaco che ha causato indescrivibili sofferenze a migliaia di persone. Noi non sappiamo quanti medici e scienziati hanno nutrito sospetti sul fatto che il Contergan potesse essere la causa dell'ondata di malformazioni e non li hanno espressi pubblicamente. Non sappiamo quanti dottori e scienziati medici, in considerazione della loro posizione, non hanno voluto ammettere che il Contergan poteva esserne la causa. Non sappiamo fino a che punto la conoscenza della causa delle deformità fosse stata trascurata in altri casi da parte di superiori consenzienti e da parte di colleghi. Non sappiamo fino a che punto la stampa medica si opponga alla pubblicazione di ammissioni di questo genere, per rispetto degli inserzionisti. Non sappiamo a quali svantaggi stanno andando incontro tutti quelli che hanno osato opporsi alla rapacità di certe ditte. Ma sappiamo che il professor Lenz fu il primo che osò parlarne e dire che il Contergan poteva essere la causa. Sappiamo che il professor Lenz è stato oggetto di violente ostilità per averci protetti da un ulteriore diffondersi del disastro. Sappiamo che il professor Lenz è stato minacciato di azioni legali qualora non fosse stato zitto. E sappiamo che persino oggi questo esperto viene attaccato dagli opportunisti della professione medica. Se, malgrado tutto ciò, un uomo continua a dire ciò che ritiene sia la verità, non lo si può accusare di alcuna parzialità.

"Inoltre, la corte potrà rendersi conto delle stesse prove che non vi può essere alcun sospetto di parzialità. L'esperto — contrariamente a quanto hanno fatto altri esperti — non ha espresso pareri oscuri, ma ha spiegato accuratamente, per una intera settimana, le fonti principali da cui ha tratto le prove e i metodi con cui ha ottenuto i risultati e le fonti principali. Chiunque è in grado di seguire lo sviluppo delle prove sin dall'inizio. Non vi è stato

un solo parere espresso da questo esperto che egli non sia stato in grado di dimostrare durante l'interrogatorio. La ricusazione della difesa contro il dottor Lenz come esperto testimone rappresenta un altro tentativo di punire il coraggio e l'amore per la verità di uno scienziato che non si è piegato alla sete di denaro di una ditta. Una corte che si fosse allineata con questa sete di denaro avrebbe eseguito la punizione. Con una decisione del genere una corte avrebbe incoraggiato l'opportunismo e avrebbe inoltre scoraggiato l'onestà nella nostra vita sociale. Dopo tutto, abbiamo visto e sentito assistendo a questo processo che la ricusazione del dottor Lenz è sembrata oltraggiosa a chiunque avesse ancora un minimo senso di giustizia. La ricusazione sembra oltraggiosa anche alla corte; solo una corte guidata da influenze ingiuste e capace di compromessi in cambio di un atteggiamento di parzialità accetterebbe una simile teoria. Sappiamo che i difensori e la difesa ripongono tutte le loro speranze in una simile parzialità."

Durante la discussione che seguí, si poté notare un certo attrito fra l'accusa e il presidente Weber.

Il presidente Weber: "Pubblico ministero, non vi ho chiesto di approvare la mia conduzione di questo caso. È affar vostro se l'approvate o meno."

Havertz: "Naturalmente, presidente, ma..."

Weber: "E continuerò a condurre il processo come meglio lo riterrò opportuno."

Havertz: "Certamente, signor presidente, e io non chiedo la vostra approvazione quando voglio fare una dichiarazione. Ho il diritto procedurale di fare dichiarazioni, quando lo ritengo necessario, e io farò dichiarazioni ogni qual volta lo riterrò necessario ed opportuno. E posso dire, con grande rispetto, molto francamente che la carica di pubblico ministero non è subordinata alla corte. La carica di pubblico ministero si trova in una condizione analoga a quella della corte per quanto riguarda i suoi diritti e inoltre ha i propri compiti da svolgere. Io li svolgerò in questo processo anche se a volte la cosa non è facile."

Quando fu ascoltato il dottor Ralph Voss in veste di testimone, egli spiegò i retroscena della sua lettera del 2 ottobre 1959 alla Chemie Grünenthal in cui parlò delle sue prime osservazioni di danni al sistema nervoso e in

cui chiese se la Chemie Grünenthal era a conoscenza di simili effetti collaterali causati dal Contergan. Quando il pubblico ministero Knipfer gli chiese se non avesse mai avuto l'impressione durante i suoi contatti con il dottor Mückter che la Chemie Grünenthal avesse qualche dubbio sull'esistenza dei danni al sistema nervoso provocati dal Contergan, Voss rispose: "Non ricordo una sola conversazione in cui si fosse fatto qualche tentativo di contraddirmi su questa faccenda. E a questo proposito vorrei far notare un'altra cosa. Se i dottori della Chemie Grünenthal avessero avuto l'impressione che le mie osservazioni erano sbagliate, se essi avessero avuto l'impressione che non vi erano simili nessi, avrebbero avuto occasione di far conoscere il loro punto di vista durante il corso di neurologia del 1960. Avrebbero avuto modo di esprimere i loro punti di vista durante la conferenza del febbraio 1961. In nessuna delle due occasioni colsero questa possibilità. Ho avuto la netta sensazione che i dottori della Grünenthal non dubitassero della validità delle mie osservazioni, ma che fossero semplicemente preoccupati di evitare che la cosa diventasse pubblica."

In alcuni casi quando i testimoni facevano durante il processo dichiarazioni che ovviamente contraddicevano le loro precedenti testimonianze, l'accusa non poteva lasciare passare la cosa.

Il 1° gennaio 1969 Havertz disse: "Vorrei annunciare alla corte che l'Ufficio del pubblico ministero ha iniziato un procedimento preliminare (riferimento n. 7 Js 36/39) contro il professor Kloos di Gottinga che ha testimoniato qui ieri, perché sospettato di aver fatto una dichiarazione falsa alla corte pur essendo sotto giuramento nel corso del suo interrogatorio ieri durante queste udienze."

La difesa definí questa dichiarazione ingiuriosa dal punto di vista dei princípi della legalità e da parte dell' accusa una minaccia di intentare un'azione legale contro i testimoni che avevano fatto dichiarazioni che non erano di suo gradimento. "Questa affermazione è cosí oltraggiosa che devo considerare la possibilità di notificarla al ministro della Giustizia," fu la risposta di Havertz. Durante un intervallo delle sedute realizzò la sua intenzione.

Il professor Kloos annunciò piú tardi che avrebbe citato in giudizio il pubblico ministero Havertz per falsa accusa, calunnia, diffamazione e abuso di potere. Nella sua

lettera al ministro della giustizia del Nordrhein-Westfalen, Kloos scrisse:

> Mentre il presidente conduceva il mio interrogatorio con calma, abilità e gentilezza esemplari, l'atteggiamento del pubblico ministero, dottor Havertz, sin dall'inizio, quando fu il suo turno di fare domande, era ostile, aggressivo e violentemente ironico nei miei confronti. [...] Mi dispiace deludere il dottor Havertz, per il quale questo è il "processo della sua vita" (ed è molto probabile che avanzerà al rango di procuratore di stato) [...] Chiedo che le accuse che ho formulato contro il pubblico ministero siano trasmesse al procuratore generale di un altro Land della Repubblica Federale in quanto — in base a un vecchio sospetto professionale da psichiatra — non posso essere certo che nel Land Nordrhein-Westfalen, nelle mani di detto pubblico ministero, saranno trattate con la necessaria competenza e assenza di pregiudizi.

Per assicurarsi contro "fittizie rappresaglie legali," Kloos inviò una copia del suo rapporto penale al comitato giudiziario dell'Assemblea del Nordrhein-Westfalen.

Il 12 marzo 1969 fu celebrato un macabro anniversario. Il processo stava ormai andando avanti da 100 giorni. Erano stati incisi piú di 150 000 metri di nastro. Il giorno dopo, il primo processo al talidomide degli Stati Uniti, Diamond versus William S. Merrell Co., che era durato soltanto circa una settimana, terminò con un accordo extra-giudiziario di cui non furono rivelati i termini. I querelanti avevano chiesto 2,5 milioni di dollari di risarcimento in un processo civile a Philadelphia.

Il processo di Alsdorf andava avanti. Da ambo le parti si continuava a chiedere che venissero ascoltati altri esperti e testimoni. Il processo era infatti diventato un "mostro." Nel frattempo la lettura dei rapporti interni continuava. Spesso i difensori si trovavano in grandi difficoltà quando cercavano di dare spiegazioni evasive dei documenti compromettenti. In un memorandum interno scritto nel maggio 1960 dal dottor Wolfgang Kelling, si legge: "Gli effetti collaterali piú gravi confermati da varie parti sono: 1. neurite multipla, 2. influenza sul sistema circolatorio con conseguente diminuzione della pressione del sangue e tendenza al collasso (anche nei bambini), angoscia, attacchi di sudore, brividi" — evidentemente gravi avvertimenti, chiaramente espressi un anno e mezzo prima che il farmaco venisse ritirato, e che passarono inascoltati. La difesa protestò violentemente. Non si era assolutamente trattato di minimizzare la gravità dei rap-

porti sugli effetti collaterali. Il difensore Dahrendorf dichiarò che l'affermazione del dottor Kelling doveva essere considerata semplicemente come una "esagerazione drammatizzata" intesa a "provocare" i suoi colleghi dell'ufficio PR perché intensificassero le loro indagini sulla natura degli effetti collaterali. L'accusa a questo punto annunciò la propria decisione di chiamare il dottor Kelling, ex-direttore dell'ufficio PR, come testimone sulla reale politica adottata dalla direzione su questo punto. Il dottor Kelling sarebbe stato in grado di dimostrare che poiché i suoi rapporti avevano provocato "critiche sprezzanti" da parte della direzione, egli era stato "imbavagliato." Allora la difesa ammise che la parola "imbavagliato" era stata impiegata in questo contesto.

Nel frattempo, dietro le quinte si svolgeva un'attività febbrile. Durante una conferenza stampa tenuta a Stolberg alla fine di aprile, l'avvocato della difesa Dörr rivelò che si stavano svolgendo serie discussioni fra la Chemie Grünenthal e i rappresentanti dei genitori danneggiati per indagare sulle possibilità di giungere a una transazione extra-giudiziaria. L'avvocato della difesa Dahrendorf non era disposto a prendere in considerazione la somma di 150 milioni di marchi citata da "Der Spiegel." I legali criticarono in parte il processo penale per il fatto che fino a quel momento non era ancora stato pagato nulla per i bambini. Pagare somme di denaro a titolo di risarcimento equivaleva ad ammettere la colpa. L'accusa aveva annunciato prima che si aprisse il processo che si sarebbe arrivati a una conclusione, qualunque cosa fosse accaduta. I rappresentanti della società dichiararono: "Se aspettiamo di vedere dove ci porterà questo processo, saremo ancora qui fra dieci anni e i bambini non avranno avuto nulla. Se saremo costretti, lotteremo fino alla fine — e ciò naturalmente diminuirà i mezzi finanziari della società a disposizione per qualsiasi tipo di pagamento."

Con queste parole la Chemie Grünenthal evidentemente voleva mettere sotto pressione sia l'accusa che le associazioni dei genitori dei bambini danneggiati per porre fine al processo di Alsdorf. Ad ogni modo, secondo le norme della legge tedesca in un caso del genere, un processo penale poteva essere sospeso solo se esistevano le condizioni contemplate nel paragrafo 153, sezioni II e III del Codice di procedura penale della Germania occidentale:

II. Qualora nel caso di un'ingiuria la colpa di chi l'ha commessa sia lieve e qualora non sussista un interesse pubblico a continuare il processo, il pubblico ministero può, con il consenso della corte competente a decidere l'apertura di un processo, sospendere l'azione legale.

III. Qualora sia già stata pronunciata l'accusa, malgrado ciò la corte, con l'accordo del pubblico ministero e dopo aver ascoltato l'imputato, può sospendere l'azione legale a tutti gli effetti; la decisione di agire in questo senso non può essere contestata.

Bisogna sottolineare che prima di tutto si doveva risolvere la questione della *colpa.* In linea di massima, prima di tutto doveva esistere una decisione della corte in base alla quale la Chemie Grünenthal risultava effettivamente colpevole, ma che la *colpa di ogni singolo imputato era relativamente lieve.* In secondo luogo, che la continuazione del processo non sarebbe servita all'interesse pubblico, e infine, che l'accusa era consenziente. In questo caso, ciò avrebbe probabilmente implicato che la Chemie Grünenthal avesse sufficienti risorse per garantire il pagamento di cospicue somme di denaro e creare cosí la condizione che la continuazione del processo non serviva piú all'interesse pubblico. D'altro canto sarebbe rimasto irrisolto un altro problema importante. Non era nell'interesse della società creare un precedente che avrebbe rappresentato in futuro un caso esemplare per la protezione del consumatore di farmaci? Se la legge tedesca in vigore poteva essere giudicata insufficiente per condannare la Chemie Grünenthal, allora sembrava giustificata una riforma di legge.

In un'intervista concessa il 21 aprile alla televisione, l'avvocato della difesa Dahrendorf dichiarò che la Chemie Grünenthal sin dal 1962 si era sforzata di trovare un accordo extra-giudiziario con i genitori dei bambini deformati. Durante le udienze in tribunale svoltesi il 23 aprile, l'accusa dichiarò che quella affermazione era falsa. Sin da quando era iniziata l'inchiesta, la Chemie Grünenthal non era mai stata disposta a fare qualche cosa per risarcire i danni provocati dal talidomide. L'effettiva esistenza di simili danni era stata coerentemente negata.

Al contrario, sin dall'ottobre 1961 la Chemie Grünenthal aveva sospeso tutte le trattative di questo genere, persino quelle riguardanti le sporadiche richieste di modesti risarcimenti già avanzate dai pazienti danneggiati.

Durante il processo, la difesa e a volte gli imputati e-

sprimevano quasi giornalmente accuse provocatorie nei confronti dell'accusa, che venivano prontamente e veementemente respinte; la difesa continuava incessantemente a minacciare di abbandonare il processo. Spesso l'atmosfera era cosí esplosiva da rendere impossibile qualsiasi altra trattativa.

Il 1° luglio fu espressa dalla difesa l'eccezione piú grave nei confronti della accusa. Secondo Shmidt-Leichner, il pubblico ministero Günther cercava di influenzare un processo civile aperto a Duisburg dalla Chemie Grünenthal contro uno dei testimoni che erano comparsi al processo di Alsdorf. Il dottor Obertür, giudice della corte, fu accusato di aver informato la Chemie Grünenthal il 24 giugno che l'accusa di Aquisgrana non solo aveva avanzato richieste non obbligatorie, ma che aveva fatto ampie dichiarazioni dicendo che il processo di Duisburg avrebbe comportato spese inutili e che il ricorso a simili azioni legali era irresponsabile. La difesa considerava ciò un tentativo di manipolare il processo e di bloccarlo. "Un pubblico ministero che agisce in questo modo perde la fiducia dei cittadini e del pubblico come funzionario indipendente," si lagnò Schmidt-Leichner.

Il dottor Günther si infuriò e respinse le accuse. Infatti, quella era la prima volta che sentiva pronunciare il nome del giudice in questione. Non aveva mai fatto una telefonata al dottor Obertür. Egli aveva parlato, e ciò è vero, con i rappresentanti del tribunale di Duisburg in merito alla consegna dei documenti della corte. In quell'occasione aveva detto che l'accusa di Aquisgrana aveva iniziato un'inchiesta sul testimone in questione. Poi aveva esitato un po' sul fatto di permettere che i risultati di quell'inchiesta fossero usati nel processo di Duisburg prima che fossero stati impiegati ad Alsdorf. Il procuratore Havertz disse che Schmidt-Leichner aveva "accettato informazioni effettivamente non corrette senza controllarle adeguatamente, le aveva espresse in una pubblica seduta e aveva tratto conclusioni in base ad esse." Le sue affermazioni erano "un guazzabuglio di mezze verità, di interpretazioni errate e di affermazioni calunniose miranti a creare confusione e a distogliere l'attenzione dalle prove degli ultimi mesi che sono completamente contro i difensori."

Il giorno dopo Günther dichiarò di aver telefonato a O-

bertür, il giudice, e anche al Gerichtsrat Hahn, che aveva dichiarato che qualsiasi tentativo di influenzare il processo di Duisburg certamente non era stato operato dall'accusa di Aquisgrana, e che non erano state fatte dichiarazioni del genere al rappresentante legale della Chemie Grünenthal.

Le autorità superiori della procura interferirono per la prima volta durante il processo. Heinz Gierlich, procuratore generale della corte distrettuale di Aquisgrana, chiese che il dottor Mantell, rappresentante legale della Chemie Grünenthal al processo di Duisburg, fosse condannato per diffamazione. In un comunicato stampa Gierlich affermò: "La difesa del processo al Contergan ha sferrato, per un notevole periodo di tempo, gravi attacchi professionali e personali contro la conduzione del processo da parte del pubblico ministero, che per la maggior parte del tempo non hanno avuto nulla a che fare con il processo."

Le richieste avanzate dall'avvocato della difesa Ares Damassiotis e dal testimone professor Kloos di iniziare un'azione legale contro il procuratore Havertz furono fermamente respinte.

Durante le udienze del 3 settembre fu sollevata la questione sul perché la Chemie Grünenthal avesse affermato che gli effetti collaterali neurologici scomparivano dopo aver interrotto l'ingerimento del farmaco, sebbene alcuni medici avessero affermato che il danno era irreversibile. Perché la Grünenthal aveva aspettato fino al maggio 1961 a chiedere la prescrizione obbligatoria per il farmaco per il Nordrhein-Westfalen quando in effetti la decisione in questo senso era già stata presa il 28 febbraio? Dahrendorf spiegò che la difesa avrebbe fatto piú tardi una dichiarazione su questi argomenti. "Gradirei sentire una spiegazione da parte degli imputati e non da parte della difesa," annunciò il presidente Weber. La risposta di Dahrendorf fu: "Le spiegazioni della difesa sono le spiegazioni degli imputati." Sin dall'inizio del processo gli imputati avevano deciso di mantenere un silenzio assoluto, con pochissime eccezioni, e Weber osservò: "Gli imputati hanno il diritto di rifiutarsi di parlare, ma mi sarebbe piaciuto moltissimo sentire qualche spiegazione da parte loro."

Per motivi di salute Peter Weber si dimise dal suo in-

carico il 9 settembre 1969, dopo 155 difficili giorni in cui aveva svolto la funzione di presidente del processo di Alsdorf. Per svolgere questo arduo incarico fu scelto il dottor Benno Dietz come suo successore. Sin dall'inizio Dietz mise in chiaro che avrebbe condotto con maggiore risolutezza il processo di quanto lo aveva fatto il suo predecessore, spesso troppo accomodante. Certamente lo attendeva un compito difficile. Dopo una lunga discussione su certi cavilli giuridici fra la difesa e la accusa, Dietz si lamentò: "Certamente, gli avvocati sono persone molto difficili."

L'udienza prevista per il 15 settembre in cui si sarebbe dovuto ascoltare il dottor Günther Nowel, direttore dell'ufficio commerciale della Grünenthal, dovette essere annullata. Secondo il procuratore Knipfer, il dottor Nowel risultava irreperibile. L'accusa assicurò la corte che avrebbe preso misure adeguate per rintracciare il testimone. Pochi giorni dopo lo stesso testimone si mise in contatto con l'accusa. Era stato ammalato ed era stato curato in casa di alcuni amici.[3]

"I casi dei richiedenti piú aggressivi, o di quelli che avanzavano le richieste piú forti, furono sbrigati rapidamente," disse il dottor Hans Sippel, che in passato aveva lavorato all'ufficio PR della Grünenthal. Parlò il 23 settembre sul suo lavoro che consisteva nel condurre le trattative per le richieste di risarcimento avanzate dai pazienti che erano stati danneggiati. Il compito di Sippel consisteva nell'andare a trovare questi pazienti e nel procedere a una indagine preliminare della situazione. I ter-

[3] Il dottor Nowel fu la figura chiave nelle testimonianze raccolte dall'accusa. Come direttore dell'ufficio commerciale egli possedeva numerose annotazioni dettagliate riguardanti gli affari interni della Chemie Grünenthal, annotazioni che piú tardi caddero nelle mani dell'accusa. Dopo la sua prima assenza, egli fu convocato una seconda volta l'8 dicembre dalla corte, e ancora una volta non si fece vedere. In quell'occasione la corte stabilí che il testimone non aveva alcuna scusa valida per non essere presente e gli inflisse una penalità disciplinare. Ora il controinterrogatorio davanti alla corte sembrò inevitabile, e il dottor Nowel finalmente comparve ad Alsdorf il 20 aprile 1970. Damassiotis, avvocato della difesa, pronunciò subito l'accusa che insieme ad altri dipendenti della ditta, al dottor Nowel era stata promessa l'esenzione da parte dell'accusa a condizione che si mostrasse disposto a collaborare durante le indagini preliminari. Questo non contribuí a migliorare l'atmosfera in tribunale, e l'accusa andò su tutte le furie. Tuttavia, si doveva indagare sulle accuse mosse, e cosí l'interrogatorio del dottor Nowel subí un ulteriore rimando. Le indagini rivelarono che l'accusa era ingiustificata, e il controinterrogatorio cominciò il 255° giorno del processo, il 7 settembre 1970.

mini definitivi della liquidazione d'altro canto venivano stabiliti da un rappresentante della società assicuratrice Gerling.

Presidente Dietz: "Chi partecipava a quelle discussioni? Chi esprimeva pareri e quali? La situazione era chiara?"

Dottor Sippel: "Signor presidente, naturalmente una società che produce un farmaco e che viene inondata da una simile valanga di segnalazioni di presunti effetti collaterali si spreme le meningi giorno e notte per scoprire se vi è un nesso autentico o no. Secondo me, a quell'epoca non era possibile scoprire questi nessi."

Non si riuscí a ottenere una risposta soddisfacente alla domanda sui motivi per cui la Chemie Grünenthal aveva pagato somme di denaro a titolo di risarcimento quando non era convinta che il danno al sistema nervoso in questione fosse stato causato dal talidomide. Naturalmente la corte era estremamente interessata a questo riguardo e diversi funzionari della società assicuratrice Gerling furono chiamati per essere sottoposti a un controinterrogatorio. Quando il 26 ottobre 1969, il rappresentante della Gerling, Josef Wilhelf Mertin, fu interrogato sui risarcimenti pagati a singoli pazienti danneggiati, il testimone si rifiutò di rispondere dicendo che la sua ditta lo obbligava a mantenere il segreto professionale per quanto riguardava gli assicurati. Tuttavia, la corte non accettò questa argomentazione e dichiarò che il testimone, ai sensi della legge vigente, non aveva alcun diritto di rifiutarsi di testimoniare. Ma Mertin continuò a rifiutarsi di accettare il verdetto della corte. Il procuratore Havertz chiese una condanna alla prigione per disobbedienza alla legge ma la corte impose una multa di 250 marchi.

Il tribunale superiore provinciale (*Oberlandesgericht*) confermò la decisione del tribunale di Aquisgrana e dichiarò enfaticamente che Mertin non aveva alcun diritto costituzionale di rifiutarsi di testimoniare. Tuttavia, egli insistette nel suo rifiuto, e durante il 1970 altri due funzionari si rifiutarono in modo analogo di rispondere a qualsiasi domanda sulla loro attività di dipendenti della società Gerling, adducendo gli stessi motivi. Entrambi furono condannati a pagare una multa simbolica.

Il 10 ottobre 1969 il presidente Dietz dichiarò che la corte aveva rifiutato di ascoltare il professor Lenz come esperto a causa della sua non-obiettività. Tuttavia, Dietz

sottolineò che la decisione non doveva essere intesa nel senso di un non apprezzamento del suo alto valore scientifico, e che la corte *non* aveva deciso se *effettivamente* il professor Lenz aveva pregiudizi. Il verdetto si basava unicamente sulla possibilità che la difesa avesse motivi plausibili, dal suo punto di vista, di supporre che probabilmente Lenz non era del tutto obiettivo nei confronti degli imputati come invece avrebbe dovuto essere. A un avvocato non tedesco questa decisione sembra molto discutibile.

Col passare del tempo, divenne sempre piú evidente che, sebbene il processo stesse minacciando di gonfiarsi in modo incontrollato, Dietz, il presidente, intendeva rimanere entro certi limiti. Furono respinte numerose richieste avanzate sia dalla difesa che dall'accusa di interrogare nuovi testimoni ed esperti.

A proposito del rifiuto di accogliere le nuove richieste di interrogare altri esperti, il 10 novembre la corte annunciò di aver preso una decisione importante: "Come è stato dimostrato in modo convincente dagli esperti-testimoni, i professori Hövels e Schönenberg, con la loro testimonianza che conferma l'esistenza di un nesso causale fra il talidomide e la deformità, il caso dell'esistenza di questo nesso causale non è smentito dal fatto che le singole madri in questione non abbiano preso il talidomide durante il periodo critico e, nel caso di singole madri, l'ingerimento del talidomide durante il periodo critico non può essere dimostrato. Come hanno provato in modo convincente le testimonianze di esperti-testimoni, l'esistenza di un nesso causale fra talidomide e deformità non può essere negata sostenendo che non tutte le madri che avevano preso il talidomide durante il periodo critico hanno messo al mondo bambini deformi. Al contrario, ciò corrisponde alle esperienze dei biologi — come hanno spiegato questi esperti — che non tutti gli individui reagiscono allo stesso modo alla stessa sostanza tossica. Perciò non devono necessariamente verificarsi effetti teratogenetici."

Il dottor Eckert, consulente scientifico dell'ufficio esportazioni della Grünenthal, assicurò la corte che la politica commerciale della ditta non era mai stata in contrasto con gli interessi medici. In una dichiarazione durante la ultima udienza, il dottor Werner disse: "Solo le istruzio-

ni impartite dal signor Leufgens erano decisive. Egli conciliava le considerazioni di carattere medico con gli interessi di una campagna promozionale e pronunciava l'ultima parola in questo campo, ma aveva cura di non firmare affermazioni e dichiarazioni pubbliche di carattere medico, come gli avevo suggerito di fare. Quando gli feci notare la mia responsabilità di medico, mi fu detto che non lavoravo in uno studio clinico o medico, ma in un complesso industriale. Io non mi assunsi la responsabilità, lo fece lui. In altre parole, gli interessi della ditta venivano anteposti agli interessi medici."

Il 12 gennaio 1970 la difesa dichiarò, evidentemente in preda alla disperazione, che i medici, specialmente i medici clinici, generalmente non avevano la competenza di giudicare un rapporto causale fra l'ingerimento di farmaci e gli effetti collaterali osservati. Questa tattica può essere spiegata con il fatto che mentre la maggior parte dei medici clinici era convinta che il talidomide poteva causare danni al sistema nervoso, alcuni teorici, specialmente quelli che non avevano mai riscontrato un solo caso di neurite multipla, trovavano insufficienti le prove che dovevano dimostrare un rapporto causale. Per appoggiare questa opinione, il 16 dicembre 1969 la difesa aveva chiesto che venisse chiamato come esperto il premio Nobel Chain.

La difesa aveva inoltre affermato che il danno all'embrione, da un punto di vista strettamente giudiziario, poteva essere considerato solo in rapporto a un aborto criminoso. Secondo la difesa, il feto mancava di protezione legale, e secondo le leggi vigenti in Germania occidentale, a meno che non si intendesse provocare l'aborto, la somministrazione di un farmaco che causava malformazioni non doveva essere considerata un delitto.

Il 26 gennaio 1970, centonovantanovesimo giorno del processo, la Chemie Grünenthal dichiarò che la società era disposta a pagare 100 milioni di marchi a titolo di risarcimento per i bambini deformi.

Allo stato attuale del processo ci sentiamo in grado di accettare una soluzione del genere senza pregiudizio, ora che il processo ha appagato il desiderio naturale del pubblico di essere informato. La società desidera evitare dispute legali che probabilmente si verificherebbero e che alla luce delle esperienze fatte durante questo processo possono diventare interminabili, in quanto essa e i suoi dipendenti desiderano ricominciare a dedicarsi al proprio

lavoro senza essere distolti. Questa somma è stata fissata dopo un'approfondita riflessione ed è la cifra massima che la situazione finanziaria della società può permettersi di pagare.

La corte e l'accusa non desiderarono commentare questa mossa della Chemie Grünenthal. Il giorno dopo, Dörr dichiarò che le trattative erano di natura strettamente civile "e che non avevano nulla a che fare con il processo penale." Sulla "Frankfurter Allgemeine Zeitung" apparve il seguente titolo *Giustizia in vendita?* D'altro canto, le conseguenze di una continuazione del processo erano ovvie per chiunque: continuare la procedura penale fino alla corte suprema d'appello avrebbe richiesto altri tre anni. Successivamente, le azioni legali civili, da svolgere a tre livelli, sarebbero durate altri cinque anni. Evidentemente, i genitori avrebbero dovuto aspettare altri sette o dieci anni per ottenere i risarcimenti, qualora si fosse giunti a una decisione di questo genere.

L'aspetto piú indegno di tutta la situazione era che, indipendentemente dall'esito del processo, il governo di uno dei paesi industriali piú ricchi del mondo fino a quel momento non aveva mostrato abbastanza spirito di iniziativa, compassione o responsabilità nei confronti dei propri cittadini per dare un aiuto sostanzioso e significativo ai genitori di questi bambini infelici. Dopo il cambiamento del governo, il Partito Socialdemocratico della Germania occidentale, che nel 1962 come partito d'opposizione aveva chiesto sussidi statali per quelle vittime, fece poco piú dei suoi predecessori. In questo sta certamente il piú grande "scandalo morale" di tutto questo penoso affare. I genitori di 2 000 bambini mutilati si trovavano ora di fronte a una scelta: prendere i 100 milioni o attendere altri dieci anni e forse non ricevere nulla. Anche l'accusa si trovava in una posizione difficile. Continuando il processo, poteva assumersi la responsabilità di sabotare la liquidazione dei risarcimenti? La giustizia doveva essere comperata?

Il 21 aprile, la Chemie Grünenthal dichiarò che i risarcimenti sarebbero stati pagati indipendentemente dall'esito del processo penale, a condizione che i genitori si astenessero dall'intentare azioni civili contro la società. Le spese di amministrazione, esami medici ecc. sarebbero state a carico della Grünenthal, per cui la somma totale

sarebbe stata interamente a disposizione dei bambini. Sorprendentemente, il professor Weicker e il professor Lenz furono scelti per rilasciare certificati medici in cui si attestava quali casi dovevano essere considerati come il risultato del talidomide e quali casi dovevano essere considerati di altro tipo. Pochi giorni dopo l'organizzazione dei genitori dei bambini danneggiati dal talidomide accettò l'offerta della Grünenthal. Contemporaneamente, il governo di Bonn sembrava infine disposto a contribuire con altri 50-100 milioni di marchi.

Il 3 febbraio 1970 fu interrogato il premio Nobel Chain. Il biochimico sessantatreenne, che era stato insignito del premio Nobel come co-scopritore della penicillina, dichiarò che la stessa esistenza della scienza farmaceutica era minacciata dalla generale atmosfera di sospetto che il caso del talidomide aveva suscitato su scala internazionale. Egli dichiarò: "L'azione contro la società Grünenthal è uno dei risultati di questa reazione che naturalmente e comprensibilmente esige un capro espiatorio per ciò che è accaduto. Ciò nonostante, il caso contiene elementi che potrebbero facilmente essere impiegati, nelle mani di irresponsabili opportunisti politici, avidi di conseguire vittorie a breve scadenza, in un attacco diretto contro tutta l'industria farmaceutica internazionale."

Secondo Chain, gli esperimenti clinici avevano chiaramente e indiscutibilmente *dimostrato* che il talidomide non causava alcun danno al sistema nervoso, cosa che non aveva affermato nemmeno la difesa. La posizione dei difensori era stata quella, non che il talidomide fosse escluso come causa dei danni al sistema nervoso, ma che mancavano sufficienti prove indiziarie. Quando fu interrogato dal presidente, egli ammise di non aver mai eseguito nemmeno un esperimento con il talidomide né di avere qualche esperienza clinica di neurite multipla tossica. Ancora piú stupefacente fu l'atteggiamento verso altri tipi di danni al sistema nervoso causati da altre sostanze tossiche.

L'esperto pensava che esistesse la neurite multipla da diabete?

Chain: "No, non esiste ancora un rapporto causale nel senso stretto della parola." Quando fu posto sotto pressione dal presidente Dietz, Chain ammise che vi erano

certe "indicazioni" secondo le quali il diabete poteva causare la neurite multipla. Gli fu chiesto se la neurite multipla che si verifica dopo la difterite, o dopo aver preso il tallio, era stata dimostrata clinicamente.

Chain: "No."

Secondo Chain le prove conclusive devono basarsi unicamente su esperimenti rigorosamente controllati. Egli ritenne anche che non vi era alcuna prova che il talidomide avesse causato qualsiasi tipo di malformazione. Non aveva forse dichiarato in una conferenza tenuta nel 1963 davanti alla Società reale delle arti che le malformazioni erano state causate dal talidomide? Questa domanda gli fu rivolta dal procuratore Knipfer, e Chain rispose: "Questa conferenza fu tenuta nel 1963. Non ho mai pensato che quella conferenza dovesse essere usata come una prova in un tribunale." Per quanto riguarda la suddetta conferenza, egli era stato "influenzato dalla stampa" e ciò dimostrava soltanto "come persino uno scienziato, come scienziati critici [come lui] potevano subire l'influenza della stampa, sia di quella specialistica che di quella profana. La cosa non aveva alcuna conseguenza per uno scienziato. Oggi come oggi non scriverei quel testo."

Procuratore Knipfer: "Allora lo avete scritto."

Chain: "Sotto l'impressione di non aver svolto adeguate ricerche — ne sono profondamente convinto — vorrei sottolineare ancora una volta che noi dobbiamo il 90 per cento dei nostri farmaci all'industria farmaceutica e che in generale le ricerche vengono eseguite con la massima precisione. Posso affermarlo in base alle mie esperienze. Questa è la mia opinione. Non mi piace l'atmosfera che si sta creando: è troppo umiliante."

Il professor Chain disse di aver conosciuto il dottor Mückter della Grünenthal per oltre dieci anni. La ditta disponeva di numerosi scienziati molto qualificati, i laboratori erano impeccabili e i test con il talidomide erano stati eseguiti con tutta la cura possibile. Knipfer volle sapere su quali fonti si basavano queste affermazioni.

Chain: "Questa conoscenza? Penso di aver parlato con numerose persone che molto accuratamente..."

Knipfer: "Quali persone, professore?"

Chain: "Non voglio fare i nomi di queste persone qui. Tuttavia, costoro sono considerati colleghi nel mio campo, ma non voglio trascinarli nel processo del talidomide.

Certamente non ne sarebbero contenti, e non piacerebbe nemmeno a me."

Durante il periodo in cui il talidomide era in commercio, quante o quanto poche informazioni erano normalmente contenute negli inserti delle confezioni dei farmaci? Il professor Walter Kreienberg, inviato dalla Commissione farmacologica dell'Associazione medica tedesca, diede la risposta: "Allora vi era, e attualmente vi è, una vasta gamma di foglietti acclusi alle confezioni, che contenevano informazioni minime fino a informazioni dettagliatissime."

Procuratore Knipfer: "Bene, vi era qualche 'norma' in generale?"

Kreienberg: "Questa è un'ottima domanda."

Il 3 aprile 1970 la corte annunciò di aver preso una seconda decisione importante. "Non è necessaria" una prova della causalità "che presupponga una certezza matematica escludendo qualsiasi possibilità di contraddizione" per la chiarificazione del rapporto fra il talidomide e il danno al sistema nervoso. Quello fu il tipo di prova richiesto da Chain, e di conseguenza egli fu costretto a dichiarare che la neurite multipla causata dal tallio e dalla difterite non era dimostrata sebbene il danno al sistema nervoso come conseguenza della difterite e del tallio sia considerato un fatto medicalmente accertato in tutto il mondo.

Verso l'autunno del 1970 il processo sembrava letteralmente arrivato a un punto morto. Un contrattempo per l'accusa fu il rifiuto della American Food Drug Administration di permettere alla dottoressa Frances O. Kelsey di testimoniare al processo di Alsdorf. Le cose erano state sistemate fuori dal tribunale sia con le organizzazioni che rappresentavano i genitori dei bambini danneggiati che con le singole persone che avevano subito danni al sistema nervoso in seguito all'ingerimento del talidomide, e l'accusa fu sottoposta a notevoli pressioni affinché abbandonasse il caso. Il 18 dicembre 1970, con l'esplicito consenso dell'accusa, la corte annunciò che era giunta alla decisione di sospendere il processo. Grossolane interpretazioni errate date da molti giornali e da altri mezzi di comunicazione di massa, sulle ragioni che stavano alla base di questa decisione, suscitarono presso una parte del pubblico l'impressione che il tribunale avesse com-

pletamente assolto la Grünenthal da qualsiasi colpa. Ciò non corrispondeva affatto alla verità.

La ragione determinante di questa decisione può essere trovata in due documenti: nella dichiarazione dell'accusa dell'11 dicembre 1970 e nella dichiarazione del tribunale del 18 dicembre 1970, presentata dal presidente Dietz. Il ragionamento della corte si basa essenzialmente sulla dichiarazione della accusa, e i due documenti devono essere trattati insieme.

Riferendosi al paragrafo 260, sezione III, e all'articolo sei della Dichiarazione dei Diritti dell'Uomo, alla fine dell'anno la difesa chiese che il processo venisse sospeso. Si era prolungato in modo tale che non esisteva piú alcuna base reale per gli imputati di poter contare su un processo obiettivo. Questa argomentazione fu energicamente respinta sia dalla corte che dall'accusa. Il fatto che i procedimenti legali contro la Chemie Grünenthal erano stati cosí lunghi — sei anni di inchieste preliminari e di udienze, e due anni e mezzo di processo reale — non violava qualsiasi principio di fondo né della legge penale tedesca né qualsiasi principio fondamentale contemplato nella Dichiarazione dei Diritti dell'Uomo. L'accusa rilevò che "La straordinaria quantità senza precedenti di materiale presentata alla corte, e le insolite difficoltà nell'ascoltare le testimonianze, che nella maggior parte dei casi sono diventate solo apparenti durante il processo, hanno reso impossibile una rapida conclusione della causa."

Il presidente Dietz rispose: "Né l'articolo sei della Convenzione dei Diritti dell'Uomo né qualsiasi altro statuto esigono la cessazione dei procedimenti legali in questo caso. Considerare la lunghezza ammissibile di un processo penale alla luce delle difficoltà pratiche e legali della situazione in questione e del significato del suo esito non è semplicemente una questione di diritto che non tiene conto delle persone e dei loro diritti."

Secondo il parere della corte, una procedura legale di questo tipo, diretta contro potenti interessi commerciali, rendeva necessarie simili considerazioni, specialmente tenuto conto del modo energico con cui gli imputati erano stati difesi. "Altrimenti si comprometterebbe l'uguaglianza davanti alla legge," disse Dietz. A un osservatore sembra ovvio che non si possa attribuire alle difficoltà ine-

renti a questo complicato processo la colpa della sua lunga durata. La Chemie Grünenthal e i suoi rappresentanti legali contribuirono poco, per non dire affatto, a chiarire i numerosi aspetti oscuri del comportamento della società. Tantomeno, a volte il comportamento della difesa e di alcuni imputati contribuí a creare un'atmosfera pacifica e costruttiva durante il processo.

L'accusa e la corte sottolinearono che, in considerazione della sospensione del processo, le uniche norme legali applicabili a questo caso particolare erano contenute nel paragrafo 153, sezione III del codice penale della Germania occidentale. *La corte sottolineò in modo particolare che una sospensione del processo in vista di una assoluzione era esclusa in questo caso specifico.* Di conseguenza, le dichiarazioni della corte e dell'accusa contenevano una valutazione dettagliata di ognuna delle piú importanti accuse mosse inizialmente contro la società.

Tanto per cominciare, la corte e l'accusa affermarono che si doveva considerare un fatto accertato che il talidomide aveva causato sia le malformazioni nel feto umano che i danni al sistema nervoso negli adulti, e non vi è alcuna ragione plausibile per dubitare di questo rapporto causale. "In considerazione dei fatti finori accertati, è stata dimostrata l'esistenza di un rapporto causale fra l'ingerimento di talidomide per un periodo prolungato di tempo e i danni al sistema nervoso," affermò la corte. In certi casi singoli un simile rapporto causale poteva essere dimostrato legalmente sia per quanto riguarda il danno al sistema nervoso che la malformazione. "La corte infine è convinta che in considerazione dei sintomi tipici e della estrema rarità di una sindrome del genere, è dimostrato anche un rapporto causale fra l'ingerimento del talidomide e le malformazioni anche in certi casi in cui la madre ha preso il talidomide durante il periodo critico."

In merito al danno al sistema nervoso l'accusa fece notare che gli stessi imputati erano chiaramente convinti del fatto che il talidomide provocava simili reazioni tossiche. Ciò era stato affermato infatti nei documenti della Grünenthal del 1961, scritti da von Schrader-Beielstein, Wirtz, Michael, Sievers e Werner. Le ragioni che stavano alla base delle conclusioni della corte si fondavano essenzialmente sugli argomenti già discussi in questo libro. Anche le obiezioni della difesa, e quelle sollevate dagli

esperti chiamati dalla Grünenthal, furono sottoposte a una dettagliata analisi. In merito alle proprietà teratogenetiche del talidomide "le testimonianze di esperti, come i professori Blechschmidt, Coulsten, Hopf, Kloos e il dottor Puschel, non sono sufficienti per confutare la convinzione della corte." L'accusa dichiarò: "Tutto sta a indicare che non vi può essere alcun dubbio sulle proprietà teratogenetiche del talidomide nell'uomo, proprietà scoperte dal professor Lenz e scientificamente provate sia da lui che dal professor Weicker. Come risultato del loro lavoro, l'embriopatia causata dal talidomide è diventato un fatto accertato nella letteratura medica come esempio classico di danno al feto causato da una sostanza tossica esterna."

Sulla questione del danno al sistema nervoso, la corte fece notare che persino gli esperti chiamati dalla difesa "non hanno affatto negato l'esistenza di un simile rapporto causale." Fu fatta un'eccezione per quanto riguarda il professore inglese Chain: "La corte non è in grado di accettare la testimonianza del professor Chain," fu detto.

In una sezione separata del tribunale, l'accusa si occupò di otto accuse separate da cui risultava che la condotta negligente e illegale della Chemie Grünenthal era stata dimostrata: "1. I test eseguiti con il farmaco prima che venisse messo in commercio sono motivo di serie preoccupazioni, per dirla con parole blande." Per quanto riguarda gli esperimenti clinici si affermò che questi esperimenti "difficilmente potevano essere descritti come una effettiva osservazione sistematica sotto tutti i punti di vista medici, delle persone sottoposte a test con una conseguente precisa valutazione dei risultati conseguiti." L'accusa constatò inoltre "che la sperimentazione del talidomide, eseguita in parte senza che i pazienti in questione o i loro rappresentanti legali lo sapessero, sembra altamente discutibile." Sebbene la prima responsabilità continui a gravare sui medici incaricati di eseguire questi esperimenti, la società farmaceutica doveva accertarsi che solo medici pienamente in grado di eseguire ricerche scientifiche "indipendenti" e "tecnicamente accurate" venissero chiamati a svolgere questo lavoro. In merito a questo aspetto si fece infine notare che i funzionari responsabili della Chemie Grünenthal "adottarono negli esperimenti clinici un criterio di valutazione diverso, e molto

meno preciso, da quello che richiesero quando si trattò durante il processo di fornire le prove degli effetti collaterali."

In merito alla sezione 2 l'accusa affermò che "Dichiarare che un farmaco è 'completamente non tossico, atossico e innocuo' era sia negligente che legalmente perseguibile in termini commerciali." Simili affermazioni non erano giustificate in considerazione dei precedenti test. La corte descrisse l'impiego di simili termini come "altamente discutibile."

Alla sezione 3 si affermò che la Chemie Grünenthal si era resa colpevole di negligenza per aver omesso di informare i medici sulle proprietà potenzialmente dannose al sistema nervoso del talidomide. Simili avvertimenti avrebbero dovuto essere diramati almeno all'inizio dell'autunno 1960 dopo che parecchi noti neurologi, indipendentemente l'uno dall'altro, avevano informato la società dei loro fondati sospetti, basati sulle loro osservazioni. "A questo punto sarebbe stato doveroso informare tutti i medici con la massima franchezza, senza celare nulla," disse l'accusa. La corte, sottolineando particolarmente questo punto, affermò che dopo che il neurologo di Düsseldorf, Ralph Voss, aveva parlato di un eventuale effetto dannoso al sistema nervoso causato dal talidomide in una lettera indirizzata alla Grünenthal nell'ottobre 1959, la società aveva continuato a ricevere, durante l'estate e l'autunno del 1960, un numero sempre crescente di segnalazioni di casi di neurite multipla. Molti di questi rapporti erano gravi e non potevano essere ignorati, come quelli della clinica universitaria di Colonia (professor Scheid e professor Wieck), dell'Accademia medica di Düsseldorf (professor Bay), dell'ospedale civico di Essen (professor Laubenthal) e della clinica privata del professor Amelung di Königsstein (Taunus).

Era del tutto evidente che non si trattava di un sospetto vago, improbabile o erroneo, specialmente in considerazione del fatto che la società non era in grado di escludere la possibilità che il talidomide poteva causare la neurite multipla. A questo bisogna aggiungere il fatto che nel caso della neurite multipla abbiamo a che fare con una grave malattia e, poiché vi erano stati parecchi avvertimenti (il dottor Voss, per esempio aveva fatto notare che tutte le terapie non riuscivano a eliminare questo disturbo), la società avrebbe dovuto agire con particolare solerzia per evitare ulteriori danni. [...] Dopo il novembre 1960, quando la società final-

mente si rese conto che era indispensabile avvertire i consumatori contro eventuali danni, cambiando il testo degli inserti allegati alle confezioni del prodotto, almeno i medici avrebbero dovuto essere contemporaneamente informati. Ciò non fu fatto. L'attenzione dei medici fu richiamata per la prima volta su questo problema in una lettera del febbraio 1961. Quell'azione arrivò troppo tardi. Anche la modifica del *Basisprospekt*, che fu eseguita solo nel maggio 1961, non fu fatta per tempo, e va sottolineato il fatto che il *Basisprospekt* è della massima importanza per l'informazione dei medici in merito al farmaco.

La corte denunciò inoltre energicamente il modo in cui i medici furono informati in seguito nonché le parole impiegate per questi avvertimenti. "Queste lettere informative avrebbero dovuto essere molto diverse dal materiale promozionale. Altrimenti vi è sempre il pericolo che vengano cestinate prima di essere lette." Per quanto riguarda le espressioni impiegate,

"le lettere non erano affatto chiare, sia per quanto riguarda la forma che il contenuto. Un fatto particolarmente aggravante era che nell'avvertimento non si parlava della vera portata del rischio che si correva somministrando il Contergan. Nessuna lettera di avvertimento conteneva qualche riferimento al fatto che, in caso di mancata interruzione del trattamento con il farmaco, in determinati casi, si poteva verificare una grave neurite multipla resistente a qualsiasi terapia e persino irreversibile. Inoltre, la cosiddetta sindrome ammonitrice non era, come si constatò in seguito, un modo assolutamente certo di prevenire lo sviluppo di gravi danni in tutti i casi.

Come fece notare la corte, un modo sicuro di prevenire simili danni gravi sarebbe stato quello di limitare la durata della somministrazione del farmaco. Simili raccomandazioni avrebbero dovuto essere fatte dopo la conferenza del dottor Voss del 15 febbraio 1961 a Düsseldorf, la conferenza del dottor Bresser dell'11 marzo dello stesso anno a Colonia, e anche dopo le osservazioni espresse dal professor Scheid durante una discussione che aveva sottolineato la necessità di restringere la durata della somministrazione del farmaco. (A queste conferenze avevano partecipato alcuni rappresentanti della Chemie Grünenthal.) Inoltre la corte ritenne che era stato dimostrato, al di là di ogni legittimo dubbio, che la società aveva cercato di ridurre al minimo la gravità degli effetti collaterali con "spiegazioni tendenti a minimizzarli."

Alla sezione 4 i termini impiegati sugli inserti allegati

alle confezioni furono definiti dall'accusa come atti a trarre in inganno e negligenti. Gli inserti allegati alle confezioni dei farmaci venduti liberamente dovrebbero essere redatti, senza alcuna eccezione, con parole immediatamente comprensibili anche al profano, soprattutto quando vi sono controindicazioni ed eventuali effetti collaterali da segnalare. Naturalmente bisognerebbe evitare l'impiego di qualsiasi termine tecnico. "Il fatto che un inserto da allegare a una confezione dovrebbe essere scritto in modo onesto — cioè senza minimizzare i rischi — non ha bisogno di ulteriori commenti." La corte aggiunse che, quando si doveva cambiare l'inserto originale, si sarebbe dovuto segnalare la cosa in un punto ben visibile sulla confezione e non nasconderla in modo tale che con ogni probabilità il consumatore non l'avrebbe mai letta.

Nella sezione 5 si affermava che il fatto di descrivere la neurite multipla come una "allergia" era imperdonabile, malgrado il fatto che la società sapesse benissimo che questo danno era generalmente considerato di natura tossica da tutti i neurologi.

6. Era anche inammissibile esercitare certe pressioni sulle redazioni delle riviste mediche per impedire o ritardare la pubblicazione di articoli contrari al talidomide.

7. La mancata informazione delle autorità sugli effetti collaterali causati dal talidomide era considerata una negligenza, cosí come la politica ostruzionistica adottata dalla società per impedire che il talidomide potesse essere venduto solo dietro presentazione di ricetta medica.

8. Riepilogando, l'accusa concluse "che gli imputati non avevano prestato un'adeguata attenzione o preso in seria considerazione gli avvertimenti e le segnalazioni che la società aveva ricevuto da medici clinici, o che non aveva trattato simili avvertimenti con la serietà dovuta." Secondo l'accusa, fino alla prima metà del 1961 le azioni degli imputati si basavano sulla probabilità che i medici clinici e i medici liberi professionisti, visto che le loro possibilità di dominare la situazione erano ridotte, non sarebbero stati in grado di dimostrare un rapporto causale fra il talidomide e i danni al sistema nervoso. "Per questa ragione — questa era la convinzione degli imputati — non si fece nulla per avvertire i consumatori e i

medici che prescrivevano il farmaco. Questo comportamento è da definire negligente." La corte giudicò che la società non aveva alcun diritto di rimandare una azione in attesa della dimostrazione tecnica che il talidomide era la causa dei danni al sistema nervoso. Il fabbricante non è solo responsabile del suo prodotto durante lo sviluppo e i collaudi iniziali, ma è anche obbligato a seguire tutti gli aspetti inerenti all'uso successivo del farmaco. Questo fatto è di grande importanza generale. Troppo spesso accade che singoli scienziati o medici siano costretti a dimostrare che il tale o tal altro prodotto causa certi danni prima che il fabbricante prenda in considerazione la possibilità di agire. La responsabilità di dimostrare che i propri prodotti non sono dannosi dovrebbe spettare inequivocabilmente al fabbricante, soprattutto quando sono stati espressi sospetti bene fondati. Siamo dell'avviso che questo principio non dovrebbe essere applicato solo al campo farmaceutico, ma anche a tutte le altre forme di attività industriale e commerciale. La corte di Aquisgrana, e l'accusa, affermarono che il fatto di non prendere adeguate misure dopo i debiti avvertimenti doveva essere interpretato come volontà di correre deliberatamente un rischio, e qualora simili sospetti in seguito si rivelino fondati, la cosa dovrebbe tramutarsi in responsabilità legale visto che è il produttore che crea la situazione pericolosa a spese della sicurezza del consumatore. "Il comportamento globale mostrato pubblicamente dalla società Chemie Grünenthal non corrispondeva alle norme richieste da un produttore serio e coscienzioso di farmaceutici. [...] Per quanto riguarda i danni al sistema nervoso, le deviazioni da ciò che è prescritto dalla legge e dalla giustizia sono notevoli," concluse la corte, e aggiunse: "Sarebbe stato facile prevedere i danni al sistema nervoso."

Sulle malformazioni fetali e la questione della colpevolezza, le affermazioni della corte e dell'accusa furono meno esplicite. La situazione era diversa da quella riguardante il danno al sistema nervoso, in quanto il farmaco fu ritirato piú rapidamente dal mercato, dopo che i primi sospetti erano diventati di pubblico dominio. Si affermò che la responsabilità in questo caso doveva vertere sulla questione della possibilità di prevedere simili danni. Tuttavia, l'accusa sottolineò che le indagini non erano mai

state completate su questo punto. Molti specialisti chiamati dalla corte (professor Thiersch di Seattle, fra gli altri), che secondo i piani dovevano essere sentiti durante il 1971, non hanno mai avuto la possibilità di testimoniare. Di conseguenza, l'accusa lasciò completamente aperta questa importante questione. La corte non prese in considerazione il fatto che le testimonianze rese fino a quel punto durante il processo potessero confermare l'idea che questo tipo di danno avrebbe probabilmente potuto essere previsto. Tuttavia, la corte fece notevoli riserve su questo punto, poiché la faccenda non era stata pienamente esaminata. "La corte ritiene probabile che, se tutte le testimonianze fossero state rese, si sarebbe potuto constatare che era possibile prevedere l'insorgere delle malformazioni." Si rileva che si sapeva benissimo, prima che venisse introdotto il talidomide, che si sospettava che numerose sostanze chimiche fossero dannose al feto, e alcune si erano rivelate teratogenetiche per l'uomo. Sebbene fino a quel momento nessun sedativo avesse dimostrato di provocare simili effetti, fondamentalmente non vi era alcun motivo di credere che un giorno non si sarebbe potuto dimostrare che un simile sedativo causava danni al feto. Questo aspetto del processo fu discusso con grande cautela dalla corte.

"Nel complesso, la somma delle azioni contrarie alla legge degli imputati non può essere considerata lieve ai sensi del paragrafo 153 sezione III del Codice penale," riassunse l'accusa. "Le testimonianze finora rese — escluso il problema della causalità — si sono occupate esclusivamente della questione se sono stati commessi atti illegali da parte degli imputati." Il procuratore osservò che "la questione della responsabilità individuale di ogni singolo atto è ancora aperta." Ai sensi del codice penale della Germania occidentale, non è importante stabilire che un gruppo di persone si sia reso colpevole di essersi comportato illegalmente, ma accertare gli atti illegali commessi da singoli individui. L'accusa sostenne che gli imputati appartenevano a un gruppo "che come collettività di persone è suscettibile di essere accusata di aver accettato una distribuzione sconveniente dei rischi scegliendo fra gli interessi giustificati dei consumatori e gli interessi commerciali della società. Gli individui accusati come membri della suddetta collettività furono vittime della

pressione esercitata dal gruppo." Questo processo dimostrò che le azioni e la negligenza degli imputati erano centrate su un unico obiettivo: "Lottare fino in fondo" per la posizione commerciale del Contergan che, col passare del tempo, divenne sempre piú critica. Volendo stimare la colpa, non si sarebbero dovute prendere in considerazione solo le azioni illegali per le quali il processo era stato originariamente istituito, ma si sarebbe dovuto tener conto anche degli sviluppi verificatisi dopo quel periodo. "Certi metodi di comportamento rivelati dagli imputati dopo il 1961, cioè verso persone che avevano precedentemente espresso avvertimenti e verso scienziati che non condividevano le loro opinioni, hanno contribuito a creare una situazione sfavorevole alla Chemie Grünenthal, allo stesso modo del comportamento mostrato a volte da alcuni imputati durante il processo." L'accusa aggiunse che ciò probabilmente poteva essere attribuito alla tensione nervosa nella quale erano venuti a trovarsi gli imputati a partire dall'apertura dell'inchiesta penale nel 1962. L'accusa considerò che, tenuto conto delle sofferenze personali degli imputati durante questo lungo periodo di tempo, essi avevano parzialmente espiato la loro colpa. Si fece anche notare che gli imputati avevano volontariamente dato contributi finanziari sostanziosi attingendo al loro patrimonio personale, a beneficio delle vittime prive di mezzi che erano state danneggiate dal talidomide. In un processo penale come questo, simili fatti devono essere presi in considerazione quando si tratta di stabilire la colpevolezza degli imputati al momento del giudizio. Ognuno degli imputati aveva subito le pressioni dal gruppo di persone centrato sulla società ed essi erano "ostacolati dalla struttura sociale caratteristica della moderna società industriale." L'accusa disse inoltre che questa situazione generale, che andava molto oltre i limiti della Chemie Grünenthal, continua anche oggi ad essere una minaccia per gli interessi personali giustificati di pazienti e di medici.

Ma anche il singolo individuo che appartiene a un gruppo è in pericolo poiché è difficile per lui esimersi dalle regole del suo gioco particolare, che non sono sempre compatibili con le esigenze della legge. Il singolo individuo si trova spesso solo di fronte agli interessi del gruppo, che sono parzialmente espliciti e in parte accuratamente dissimulati. In molti casi deve contare unicamente sulle sue risorse quando la parte economicamente piú forte — in-

dividuo o gruppo — può contare anche sull'appoggio di persone o istituzioni influenti alle quali il nostro ordinamento sociale permette non solo di nascondere gli errori agli occhi del pubblico ma addirittura, in casi estremi, di dichiararli una pratica legittima.

L'appoggio dato agli imputati da certe persone influenti nel campo della scienza, dell'industria e dei mezzi di comunicazione di massa può averli persuasi del fatto che le loro attività nel complesso erano in accordo con la pratica predominante. Un altro fattore attenuante era il fatto che il controllo federale dell'industria farmaceutica in Germania occidentale in pratica era inesistente. Altre imprese erano state evidentemente colpevoli di aver venduto in modo analogamente non etico i propri prodotti, sebbene con conseguenze meno disastrose. L'accusa notò con rassegnazione che uno dei testimoni-esperti, il professor Kreienberg, rappresentante della Commissione farmacologica dei medici tedeschi, ancora nel 1970 non era in grado di dire seriamente quali fossero gli interessi ragionevoli dei consumatori della Germania occidentale.

Motivando la sospensione del processo, la corte tenne particolarmente conto, come del resto aveva fatto l'accusa, delle sofferenze mentali già passate dagli imputati, nonché delle condizioni predominanti della società commercializzata della Germania post-bellica.

> Era quasi impossibile in queste condizioni che un produttore di farmaceutici non desse la precedenza agli interessi commerciali in quanto rivestivano la massima importanza immediata [...] Grande era la tentazione di mettere gli interessi presunti della società al di sopra delle obiezioni avanzate principalmente da colleghi subordinati con una esperienza completamente diversa e più specialistica. Per quanto riguarda la professione medica e i chimici, essi si sono trovati coinvolti con gli interessi di una società la cui organizzazione e i cui obiettivi attribuivano un'importanza secondaria agli scienziati e alla generale opinione medica. La lotta per conquistare una ragionevole posizione sul mercato esigeva l'energica promozione degli obiettivi commerciali.

Secondo la corte e l'accusa, non era nell'interesse generale continuare il processo. Sebbene un verdetto della Corte suprema sarebbe stato indubbiamente di grande valore per ottenere chiare direttive per la soluzione di problemi di interesse superiore, questo fattore in sé non fu considerato sufficientemente giustificato per continuare il processo. La responsabilità finale di affrontare i gravi pro-

blemi derivanti dal controllo dei farmaci spetta ai legislatori di Bonn. E inoltre, per ragioni non meglio chiarite, la corte nutriva seri dubbi sul fatto che un verdetto avrebbe potuto avere un effetto generalmente preventivo.

Per quanto riguarda gli interessi delle vittime, la corte e l'accusa furono dell'avviso che la Chemie Grünenthal aveva già adempiuto ai propri obblighi, nella misura in cui ciò le era stato possibile finanziariamente, pagando 114 milioni di marchi in seguito a una transazione extra-giudiziaria.

La posizione finale della corte non lascia alcun dubbio sul fatto che la maggior parte delle accuse mosse originariamente alla Chemie Grünenthal dall'accusa fu considerata legalmente fondata. La fitta rete di testimonianze e di prove, tessuta attentamente intorno alla Chemie Grünenthal con la tipica accuratezza tedesca, rimase intatta fino alla fine. Le ragioni addotte per la sospensione del processo si prestano a una valutazione di un tipo necessariamente piú soggettivo. Il riferimento allo stress mentale al quale gli imputati si dice siano stati sottoposti durante questo processo insolitamente lungo sembra considerevolmente giustificato. Il fatto che la società, in base a un accordo extra-giudiziario, avesse pagato cospicui risarcimenti alle vittime costituisce un'altra circostanza attenuante che deve essere presa in considerazione.

Le altre ragioni sono meno interessanti per un membro della moderna società consumistica — per esempio la condotta negligente e illegale rivelata dal processo di Alsdorf che la corte definí spiacevolmente diffusa, considerandola un altro fatto attenuante. Le condizioni insoddisfacenti predominanti generalmente in questo settore dell'industria furono ampiamente discusse. Le pratiche non etiche esistono da molto tempo e continuano a fiorire. Ciò fu attribuito alla mancanza di un controllo federale e alla mancanza di una adeguata legislazione. Non era stato per caso ignorato un altro aspetto importante? Il processo di Alsdorf rivelò che la negligenza e la condotta illegale possono essere dimostrate anche tecnicamente secondo la legge tedesca vigente e probabilmente inadeguata. Il rispetto della legge non si rafforza se i tribunali non fanno il loro dovere, reprimendo simili modi di fare per il bene di tutti, facendo rispettare le leggi vigenti, per quanto incomplete possano essere. La corte e l'accusa possono

anche essere state d'accordo su questo punto di vista, ma ritennero che l'esito finale di un simile processo davanti alla Corte suprema era estremamente incerto in considerazione del fatto che i legislatori e i politici della Repubblica Federale Tedesca mostrano una generale indifferenza verso gli interessi giustificati del pubblico. Il tribunale di Aquisgrana non poteva sobbarcarsi da solo un simile peso.

12

CONCLUSIONE: OSSERVAZIONI GENERALI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI E SUL CONTROLLO DELLA PRODUZIONE FARMACEUTICA

Per quanto riguarda la sicurezza dei farmaci, i mali principali, a parte la frode bell'e buona, vanno ricercati nei problemi derivanti dall'esecuzione di test inadeguati e nella inefficienza delle autorità governative responsabili di controllare questo settore. Questi ultimi due fattori sembrano essere perfettamente correlati. Là dove il controllo governativo è insufficiente, l'industria chimica tende ad essere meno scrupolosa nel vendere sostanze inferiori e rischiose. Le condizioni generali esistenti in Germania occidentale e in Giappone, e che sorprendentemente esistono ancora oggi, furono certamente responsabili dei vasti danni causati dal talidomide in quei paesi. Un altro esempio di questa correlazione fra un debole controllo governativo e la mancanza di restrizioni da parte dell'industria farmaceutica è costituito dal comportamento della Astra in Argentina se paragonato alle sue attività in Scandinavia. Mentre il materiale propagandistico distribuito ai medici in Svezia, Danimarca e Norvegia era formulato in modo piuttosto accurato, nel senso che si erano evitate affermazioni clamorose come "completamente innocuo," "atossico," ecc., il materiale promozionale della filiale in Argentina non presentava quasi restrizioni. Mentre la Astra ritirò il talidomide dal mercato scandinavo all'inizio del dicembre 1961, le decisioni di adottare misure analoghe in Argentina furono prese solo nel mese di marzo dell'anno dopo.

Sebbene larga parte della responsabilità gravi naturalmente sul fabbricante di prodotti farmaceutici, nel senso che è obbligato a dimostrare l'utilità e la sicurezza dei suoi prodotti, almeno una parte uguale di responsabilità spetta alle autorità preposte al controllo. Sarebbe ingenuo credere che tutto si possa sistemare volontariamente. I

costi dei test dei farmaci sono alti e tendono a salire. Finché lo stato non fisserà precise norme, è piuttosto inutile attendersi che una singola industria farmaceutica ricorra a qualche nuovo e costoso metodo di test per stabilire la tossicità di un farmaco che potrebbe mettere la ditta in una posizione sfavorevole rispetto ai suoi concorrenti.

Fortemente impressionata dalla recente esperienza del talidomide, l'Organizzazione Mondiale della Sanità si assunse nel maggio 1962 il compito di classificare i farmaci. In quell'occasione, il direttore del Consiglio medico svedese, dottor Engel, rappresentante della Svezia, sollevò la questione dell'espansione dell'industria farmaceutica e del numero crescente di nuovi farmaci che facevano la loro comparsa sul mercato. Mentre la scienza medica dovrebbe essere grata all'industria per i suoi contributi alla terapia farmacologica, la forte azione terapeutica di molti farmaci li rende pericolosi durante l'uso e suscettibili di creare effetti collaterali indesiderati. Le esperienze recenti hanno rivelato l'esistenza di deficienze nelle misure vigenti per quanto riguarda il controllo, e la necessità di eseguire migliori test in laboratorio. Egli si riferiva particolarmente al talidomide e ad alcuni altri psicofarmaci, come i farmaci atarassici (tranquillanti).

Il dottor Engel sostenne inoltre che la cooperazione internazionale era indispensabile sia per quanto riguarda i metodi di sperimentazione che la comunicazione reciproca dei risultati conseguiti; egli propose di estendere l'attività della WHO (World Health Organization) rivolta alla cooperazione internazionale sul piano del controllo chimico e farmaceutico dei farmaci nel senso di includere anche i test eseguiti in laboratorio. Il controllo dei farmaci era del massimo interesse per le autorità sanitarie in tutti i paesi, e ciò che i medici dovevano conoscere erano la qualità terapeutica e i periodi potenziali di un farmaco prima di prescriverlo ai pazienti.

Il 24 maggio 1962 la Quindicesima Assemblea della Sanità Mondiale approvò la seguente risoluzione:

La Quindicesima Assemblea della Sanità Mondiale,
Considerato
1) che nuovi preparati farmaceutici continuano a fare la loro comparsa in numero crescente sul mercato,
2) che in molti di questi preparati un'alta efficacia terapeu-

tica può essere accompagnata da gravi effetti collaterali, per cui è indispensabile la massima cautela nella somministrazione di questi preparati,

3) che le recenti esperienze hanno dimostrato certe deficienze nelle misure vigenti di controllo,

4) che queste deficienze sono particolarmente dovute a insufficienti esperimenti clinici,

5) che la valutazione clinica rappresenta la valutazione definitiva dei preparati farmaceutici e costituisce il mezzo principale per scoprire gli effetti collaterali dannosi dopo l'uso prolungato,

6) che gli esperimenti clinici richiedono molto tempo, un numero elevato di pazienti da tenere sotto osservazione secondo i princípi generalmente accettati, e che sarebbero spesso facilitati se vi fosse una cooperazione internazionale in questo campo,

7) che le autorità sanitarie nazionali dovrebbero assumersi la responsabilità di garantire che i preparati farmaceutici a disposizione dei medici sono terapeuticamente efficienti e che i loro pericoli potenziali sono pienamente riconosciuti:

I. Chiede al direttore generale, assistito dal Comitato Consultivo delle Ricerche Mediche, di promuovere lo studio degli aspetti scientifici della valutazione clinica e farmacologica dei preparati farmaceutici;

II. Chiede al consiglio esecutivo e al direttore generale di studiare la possibilità o il modo, da parte della WHO,

a) di fissare norme fondamentali minime e di proporre metodi standard per la valutazione clinica e farmacologica dei preparati farmaceutici;

b) di assicurare un regolare scambio di informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dei preparati farmaceutici, e in modo particolare

c) di garantire la comunicazione immediata alle autorità sanitarie nazionali di nuove informazioni sui gravi effetti collaterali dei preparati farmaceutici, e di segnalare alla Sedicesima Assemblea della Sanità Mondiale i progressi degli studi intrapresi.

Gli sforzi tesi a introdurre l'uso di nomi generici hanno recentemente dato i seguenti risultati:

Nel 1968 i senatori R. Long e J. Montoya presentarono progetti di legge al Senato americano per fondare sul nome generico il pagamento federale dei farmaceutici con obbligo di prescrizione in certi programmi di servizi sanitari. Nello stesso anno fu presentato un analogo progetto di legge dal deputato W. Orlinsky alla legislatura del Maryland. Il Senato respinse i progetti di legge Long-Montoya e al progetto di legge del Maryland fu posto il veto dal governatore Agnew. Tuttavia, nel 1969, una versione modificata del progetto di legge di Orlinsky fu tramutata in legge.

Per porre rimedio ad alcuni altri mali evidenti causati

dalla giungla dei nomi commerciali, tutte le società che vendono farmaceutici in Svezia hanno congiuntamente preparato un catalogo dettagliato (FASS) dove, fra le altre cose, i vari farmaci soggetti a prescrizione sono raggruppati secondo i loro nomi generici e i casi per i quali è indicato il loro uso. Sono compresi le controindicazioni mediche, gli effetti collaterali, le sostanze chimiche che li compongono, i prezzi, ecc. per facilitare il confronto e la scelta fra farmaci analoghi prodotti dalle diverse società farmaceutiche. Il catalogo viene inviato a ogni medico del paese e costituisce un notevole e positivo miglioramento rispetto al passato.

Come abbiamo visto, quando fu introdotto il talidomide, la situazione generale in Germania occidentale era molto peggiore che negli Stati Uniti, per esempio, per la mancanza di qualunque controllo adeguato dell'industria farmaceutica. Certamente, il disastro del talidomide ha reso notevolmente piú prudente l'industria farmaceutica, e meno incline a lasciarsi tentare dalle prospettive di rapidi e temporanei guadagni. Inoltre, nella maggior parte dei paesi vi è stato un sensibile restringimento delle regolamentazioni riguardanti i farmaci. Malgrado il fatto che il prezzo dei farmaci fosse la prima preoccupazione della famosa inchiesta del senatore Keafauver, probabilmente la sua legge non sarebbe mai passata se l'opinione pubblica non si fosse focalizzata sulla storia del talidomide.

È molto dubbio se qualunque forma di controllo governativo da sola possa costituire una garanzia assoluta contro la vendita di farmaci insufficientemente collaudati. Inoltre, nessun ente controllato dallo stato può assumersi la completa responsabilità dei farmaci approvati dalle autorità competenti. Per fare questo, un ente dovrebbe essere messo in grado di eseguire dettagliati test per conto proprio che indubbiamente ritarderebbero l'introduzione di farmaci molto utili e aumenterebbero notevolmente il costo complessivo dei farmaci in commercio. Qualunque forma di regolamentazione ufficiale riguardante lo sviluppo e i test dei farmaci non è sufficiente per difendere gli interessi giustificati dei consumatori. In una serie di regolamentazioni specifiche riguardanti i test è impossibile prevedere tutto. Ogni nuovo farmaco può presentare nuo-

ve situazioni specifiche che non sono contemplate da alcuna regolamentazione ufficiale. La principale responsabilità resta quella del produttore dato che nessun altro conosce, o dovrebbe conoscere, cosí bene il prodotto quanto lo stesso produttore.

In una situazione simile vi sarà sempre il pericolo che ditte meno scrupolose ne approfittino per mettere in vendita un prodotto sperimentato in modo insufficiente. Le grandi tragedie, come nel caso del talidomide, sono fortunatamente rare. D'altro canto, non ci si può attendere che le competenti autorità emanino severe regolamentazioni, e si assumano tutta la responsabilità della sicurezza dei prodotti farmaceutici. Un severo controllo governativo deve essere integrato da altre misure legislative. Un modo per affrontare il problema potrebbe essere quello di introdurre una severa responsabilità legale in questo settore industriale, cioè i produttori dovrebbero essere responsabili di qualsiasi danno (sproporzionato all'effetto desiderato) causato dai loro prodotti, indipendentemente dal fatto che la società in questione abbia adottato tutte le precauzioni possibili.

In linea di massima, appare evidente che nessuna libera impresa può attendersi di ricavare solo i profitti dei propri prodotti senza anche assumersi la responsabilità di qualsiasi eventuale danno causato da essi. Furono davvero sorprendenti le argomentazioni della Astra durante i processi del talidomide, e cioè che la società, ovvero lo stato svedese, avrebbe dovuto pagare un risarcimento per i danni causati dai prodotti della Astra, Neurosedyn e Noxodyn. È assurdo pensare che l'industria farmaceutica prosperi tranquillamente quando i propri risultati sono positivi, ma si astenga dal pagare i danni e scarichi la responsabilità sulla società quando qualcosa non funziona nei suoi prodotti.

Una delle obiezioni espresse dall'industria farmaceutica contro qualsiasi tentativo di responsabilizzazione è che l'industria farmaceutica lavora per il bene dell'umanità in un modo del tutto singolare, e non può essere paragonata ad altri tipi di attività industriali. Pare che l'industria farmaceutica non voglia ammettere il fatto che la molla principale che fa scattare l'industria farmaceutica, come qualsiasi altro tipo di industria in Occidente, è il profitto.

In una testimonianza resa davanti al Sottocomitato del Senato uno dei testimoni-esperti, il dottor Console, ex-direttore medico della E.R. Squibb & Sons, descrisse l'industria farmaceutica come "unica, nel suo genere, nel senso che riesce a far apparire lo sfruttamento un nobile ideale. [...] Se un'automobile non ha un motore, nessun tipo di pubblicità riesce a far credere che ne abbia uno," disse il dottor Console. "D'altro canto, con un po' di fortuna, con una adeguata pianificazione e un buon programma promozionale, un sacco di assafetida con una unica catena chimica laterale può essere fatto passare per un farmaco miracoloso. L'illusione può non durare, ma molto spesso dura abbastanza a lungo. Col passare del tempo, il medico apprende ciò che la ditta sapeva sin dall'inizio, e cioè che si hanno due nuovi prodotti al posto di uno vecchio."

Bisognerebbe dire inoltre che altri settori dell'attività commerciale, come le linee aeree, che operano anch'esse nell'interesse pubblico, sono rigorosamente responsabili in caso di incidenti che non possono in nessun modo essere attribuiti alla compagnia in questione.

La socializzazione in sé non sembra offrire soluzioni soddisfacenti. Non vi è alcuna garanzia che una società di proprietà dello stato produca solo farmaci perfetti. L'esperienza passata della inefficienza burocratica delle imprese monopolistiche nel settore governativo della maggior parte delle società non incoraggia a credere che il monopolio governativo garantirebbe la produzione di farmaci piú sicuri o migliori. La dispersione delle responsabilità all'interno delle società statali renderebbe probabilmente piú difficile a un individuo ottenere un risarcimento dallo stato di quanto lo sarebbe da un'industria privata, che è di solito molto piú sensibile alla pressione dell'opinione pubblica, almeno quando questa si esprime pesantemente attraverso i mezzi di informazione.

Questo non vuol dire che l'esistenza di un'industria farmaceutica di stato sia ingiustificata. Al contrario, a condizione che la partecipazione statale non conduca al monopolio, una simile industria può soddisfare un bisogno complementare al settore e anche spezzare una erronea situazione non-competitiva di certi tipi di prodotti fabbricati dall'industria privata.

Per ridurre i prezzi dei farmaci in Svezia, lo stato si

è attivamente impegnato nell'industria farmaceutica costituendo una grande industria di stato per competere a livello di parità con il settore privato.

Un'altra seria difficoltà nell'assicurare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci e di altre sostanze chimiche può essere attribuita a un certo conservatorismo che esiste nella professione medica. Sostanzialmente è collegata alle difficoltà esistenti nello scambio di informazioni fra i vari settori della scienza moderna in rapida espansione. Malgrado gli ovvî vantaggi di una integrazione e fusione di certi aspetti della ricerca e dell'insegnamento fra le facoltà di scienze naturali e le istituzioni mediche, qualsiasi intrusione in ciò che è sempre stato considerato il regno della medicina è vista con sospetto da certi elementi conservatori della classe medica. La rigidezza del vecchio sistema corporativo della professione medica è stata spesso un serio ostacolo alla applicazione delle piú recenti scoperte scientifiche. I medici conservatori impiegati dagli uffici di controllo sono stati indubbiamente responsabili di molti inutili disastri nella pratica medica. All'inizio di questo secolo si scoprí che i raggi X possono causare malformazioni nelle cavie. Passarono decenni prima che la pratica di non esporre inutilmente le donne incinte ai raggi X fosse dovunque accettata. Nel 1927, Müller scoprí che i raggi X e l'irradiazione ionizzante provocavano mutamenti nelle caratteristiche ereditarie di un particolare tipo di mosca. Ci vollero un premio Nobel per la medicina a Müller e due bombe atomiche prima che i pericoli genetici per l'uomo derivanti dalle irradiazioni ionizzanti fossero generalmente riconosciuti dalla maggioranza dei medici.

All'inizio di questo secolo, certi embriologi sperimentali riuscirono a produrre malformazioni in animali inferiori per mezzo di un trattamento chimico. All'inizio degli anni Cinquanta, i metodi furono sviluppati per il normale rilevamento dell'attività teratogenetica dei farmaci, e i metodi conosciuti prima del 1959, e anche questo va detto, generalmente non erano diversi da quelli usati oggi. Ci volle un tremendo disastro per indurre le autorità responsabili a rendere obbligatorio il loro impiego. Tra il 1936 e il 1938 lo scienziato russo Sakharov dimostrò che certi agenti chimici possono produrre mutazioni in organismi inferiori. Da allora è stata dimostrata

la capacità di un gran numero di composti di produrre mutazioni in organismi inferiori e superiori. Tuttavia i risultati della scienza moderna in questo campo non riuscirono a convincere gli enti governativi addetti al controllo dell'importanzà di questi risultati nell'uomo. Uno dei motivi di questa lentezza generale sembra sia quello che certi medici in posizioni di responsabilità sostengono concetti pre-darwiniani sull'unicità dell'uomo come specie animale. Molti di questi funzionari, che hanno perso da molto tempo ogni contatto con la scienza, non sono riusciti a capire che, per esempio, il meccanismo che sta alla base della produzione di mutazioni per mezzo di agenti esterni a livello molecolare è lo stesso nella grande maggioranza dei casi, a prescindere dal tipo di organismo. Questa è una conseguenza naturale del fatto che le proprietà fondamentali chimiche e fisiche del materiale ereditario (acidi nucleici) sono identiche in tutti gli organismi viventi, dal batterio all'uomo. Ciò che accade negli animali inferiori per quanto riguarda gli effetti sul materiale genetico accade anche nell'uomo, a condizione che l'agente attivo raggiunga le strutture in cui si trova organizzato il materiale genetico (i cromosomi) all'interno delle cellule. Malgrado tutti gli ammonimenti dovremo evidentemente attendere che accada un disastro "genetico" prima che le autorità e l'industria chimica si decidano a prendere provvedimenti. Quando questo accadrà in seguito al mancato controllo delle proprietà di certi prodotti chimici largamente impiegati per produrre cambiamenti ereditari, ci sentiremo dire certamente dalle autorità e dall'industria che "nessuno aveva mai pensato a una simile possibilità," che "questa catastrofe era inevitabile." La nostra società non può permettersi di mantenere alcuna suddivisione in compartimenti stagni dei diversi campi della scienza moderna.

Il disastro del talidomide può essere considerato anche in parte il risultato di una mancanza di adeguati scambi di informazioni. La conoscenza richiesta per il rilevamento su larga scala dei farmaci che svolgono una azione teratogenetica *esisteva* nel campo della embriologia sperimentale, ma, tranne alcune eccezioni negli Stati Uniti, questi metodi non furono mai usati nell'industria farmaceutica.

Il personale degli uffici governativi responsabili del controllo della produzione dei farmaci e di altri prodotti chimici deve comprendere scienziati di campi diversi su una base molto piú vasta di quella esistente attualmente nella maggior parte dei paesi. Non ci si può attendere che un ufficio statale con un personale con una formazione puramente medica riesca a affrontare i numerosi problemi ecologici, biologici, biochimici, genetici e sociologici derivanti dall'uso e dall'abuso dei prodotti chimici industriali. I funzionari di tali uffici sono anche probabilmente isolati dai recenti sviluppi scientifici a causa delle eccessive incombenze amministrative, e la loro conoscenza scientifica viene rapidamente superata se non vi è un continuo contatto con gli sviluppi piú recenti.

Bisogna rendersi conto che l'industria farmaceutica è soltanto una piccola, anche se importante, parte dell'immenso settore industriale chimico. Come tale, ora, nel suo complesso, può essere considerata molto piú controllata, rispetto ad altri settori dell'industria che producono sostanze chimiche di uso comune.

Non vi è alcun motivo per cui gli stessi rigorosi controlli adottati nell'appurare la sicurezza dei farmaci non debbano essere applicati a molte altre industrie chimiche. Questo è particolarmente importante poiché strati molto piú vasti della popolazione sono colpiti da queste sostanze in modo che sfugge a qualsiasi controllo. Questo risvolto oscuro dell'industrializzazione è stato ampiamente illustrato in questo libro.

Il passo finale per garantire la sicurezza del paziente è di assicurarsi che il medico valuti correttamente i rischi e i benefici quando prescrive i farmaci. Se un paziente soffre di un disturbo causato da un farmaco a causa delle negligenze nella somministrazione o nella prescrizione del farmaco, devono seguire allora procedimenti legali. L'unico paese occidentale che rispetta rigorosamente questo principio sono gli Stati Uniti, come è ampiamente dimostrato dal numero dei verdetti dei tribunali americani.

Gli Stati Uniti sembrano inoltre l'unico paese in cui si sa con certezza che una società farmaceutica può essere condannata per aver venduto farmaci di cui sono state vantate false proprietà e può essere costretta a pa-

gare un risarcimento per il danno fisico che è risultato dal trattamento con simili farmaci.

Condotto dall'infaticabile dottor Havertz, l'ammirevole lavoro svolto dall'accusa del tribunale di Aquisgrana ha gettato un po' di luce su alcuni lati oscuri della società moderna, e ha rivelato la stupefacente debolezza del sistema di controllo dell'industria farmaceutica. Tuttavia, alcune delle ragioni addotte per la sospensione del gigantesco processo di Alsdorf sono sintomatiche delle condizioni ancora prevalenti in molti paesi. Sebbene siano stati compiuti certi miglioramenti, non sembra ancora venuto il tempo, malgrado il disastro del talidomide, di piantare un solido recinto intorno a quella che si potrebbe chiamare la vacca sacra della nostra società: la potente industria chimica.

La situazione verificatasi in seguito all'uso dei moderni prodotti farmaceutici è stata descritta da Lasagna come una versione in miniatura dei nostri problemi con l'energia atomica:

> La mente dell'uomo ha tolto il tappo al vaso della medicina. Il genio della chimica, che prima vi si trovava prigioniero, ora sta di fronte a noi. È un folletto che sa compiere i miracoli, ma che semina anche la rovina — che migliora la vita o la distrugge. — Non è chiaro se siamo già sufficientemente saggi per controllare adeguatamente il genio. È invece chiaro che non riusciremo piú a rimetterlo nel suo vaso.

Questo ci fa ricordare la domanda fatta dal senatore Paul H. Douglas, nel suo commento sull'approvazione del progetto di legge Keafauver negli Stati Uniti: "Signor presidente, possiamo imparare qualche cosa da questa lezione o il genere umano può imparare solo qualche cosa dai disastri e dalle tragedie?" A volte l'uomo sembra non apprendere qualche cosa nemmeno dai disastri.

INDICE

SCIENZA E POLITICA - Sezione dei Nuovi Testi

A CURA DI MARCELLO CINI E GIULIO A. MACCACARO

Della scienza si è parlato e si continua a parlare in molti modi: fino a qualche anno fa come di una chiave che avrebbe aperto all'umanità le porte del paradiso terrestre, piú recentemente come di una possibile salvezza dalle strette di ricatto energetico, ieri come etica della necessità, oggi come una necessità dell'etica. In ogni caso importava nascondere l'intreccio tra scienza e profitto: negare che la scienza sia strumento modulabile per il potere della classe dominante, arma teleguidabile del comando imperialista.
Ma Vietnam, rivoluzione culturale cinese, maggio francese, autunno caldo italiano hanno scoperto quell'intreccio, rovesciata questa negazione.
Cosí come il rifiuto della delega e la domanda di partecipazione, l'affermazione della soggettività operaia e la lotta all'organizzazione capitalistica del lavoro hanno posto le premesse per una critica di massa del feticcio scientificista.
Una critica di classe all'ideologia del capitale che cerca di attribuire alla scienza, mero prodotto di attività lavorative degli uomini, quel ruolo sociale oggettivo che è, invece, del plesso dei rapporti di potere che tra quegli uomini si pongono.
Una critica come pratica sociale per l'appropriazione da parte della classe rivoluzionaria delle capacità di controllo del rapporto uomo-natura nel quadro di finalità sociali alternative. È a questa critica, severa e costruttiva insieme, che "Scienza e politica" apre uno spazio ulteriore.

Volumi pubblicati:

AA.VV., **Scienza e potere**

O. VARSAVSKY, **Lo scienziato e il sistema nei paesi sottosviluppati.** Prefazione di G.B. Zorzoli

AA.VV., **L'ape e l'architetto. Paradigmi scientifici e materialismo storico.** Introduzione di Marcello Cini (4 ed.)

A. JAUBERT e J.-M. LEVY-LEBLOND **(Auto)critica della scienza**

SCIENCE FOR THE PEOPLE (a cura di), **Scienza e popolo in Cina**

PAOLA M. MANACORDA, **Il calcolatore del capitale.** Un'analisi marxista dell'informatica

È ipotesi di lavoro di questa collana che la medicina - come la scienza - sia un modo del potere: che, anzi, nella conversione e gestione scientifica di dottrine e pratiche, contenuti e messaggi, enti e funzioni, ruoli e istituti, divenga propriamente potere, sostanza e forma del suo esercizio. Ma un'ipotesi già formulata ha bisogno di nuove verifiche, ulteriori ricerche, piú ampie ricognizioni che attraversino tutte le mappe della cittadella sanitaria. Il potere che le appartiene, cosí come quello cui appartiene, può celarsi in ogni suo punto ma estinguersi in nessuno: cercarlo e scoprirlo è già sfidarlo.

Oltre dieci anni fa, tutto il mondo inorridí nell'apprendere che per effetto di uno psicofarmaco (il talidomide), somministrato a donne gravide, erano nati migliaia di bambini colpiti da mancato sviluppo degli arti (focomelia) e da altre gravissime deformità. Quel farmaco era stato introdotto sul mercato tedesco da un'industria farmaceutica che ne assicurava e propagandava l'assoluta innocuità anche quando gliene erano già noti gli effetti tossici. La stessa ditta aveva curato, per incrementare i propri profitti, la diffusione del talidomide in altri paesi, disseminando cosí in ciascuno la sventura dei bambini e la disperazione delle famiglie per un totale compreso, secondo caute stime, tra 8.000 e 10.000 casi.
Tuttavia, una cosí orrenda catastrofe si sarebbe compiuta e celata nel pianto di migliaia di madri, se alcuni medici e legali non l'avessero portata ad evidenza, dimostrandone le cause e denunciandone le responsabilità. A loro e alla parte migliore della stampa straniera si deve se la tragedia del talidomide ha avuto fine. Ma contro di loro si schierarono a suo tempo l'establishment medico, abituato a compiacere l'industria farmaceutica, e il potere di questa.
Henning Sjöström e Robert Nilsson sono i due uomini che hanno condotto, in Svezia, una strenua battaglia per ottenere un indennizzo alle vittime del talidomide. E l'hanno vinta nonostante lo scetticismo dei colleghi e l'ostilità delle corporazioni professionali.
Ma in Italia? L'opinione corrente è che al nostro paese sia stata risparmiata tale tragedia. Ma non è cosí. Dai dati citati in questo libro e puntigliosamente verificati risulta che in Italia sono state prodotte 10 su 34 delle specialità medicinali talidomidiche vendute in Europa e che esse sono rimaste in vendita dal 1959 fino al 1962, quando già correvano per il mondo notizie sugli effetti nocivi del farmaco. Inoltre nello stesso 1962 in varie città d'Italia alcune relazioni segnalavano un incrudelimento dei casi di focomelia, sui quali il Ministero della Sanità, interpellato, ha mantenuto il piú rigoroso silenzio. Quali sono state le proporzioni del fenomeno? E che fine hanno fatto i bambini citati nelle relazioni suddette? Chi provvede ai loro bisogni? È a questo punto, al punto in cui si decide la vita ulteriore di questi bambini, che il quadro italiano si oscura angosciosamente. All'estero le compagnie farmaceutiche responsabili della sciagura sono state costrette a indennizzare cospicuamente ogni bambino colpito. Ma in Italia il caso talidomide viene ignorato. L'industria farmaceutica è realtà troppo complessa e articolata perché qualche migliaio di vittime possa scuotere le radici del suo potere.

Robert Nilsson, nato nel 1940 a Stoccolma, si è laureato in biochimica nel 1963. Oltre ad essere consigliere tecnico per l'accusa nel processo di Aachen per il talidomide, ha avuto una parte importante nell'impedire in Svezia l'uso di insetticidi contenenti mercurio. Henning Sjöström è nato nel 1922 nella Svezia settentrionale. Figlio di contadini, lavorò dapprima come minatore, bracciante e forestale. Nel 1953 si laureò in legge. Oltre che del caso talidomide, si occupa attualmente delle implicazioni dei contraccettivi orali. È autore di numerose pubblicazioni.

L. 4.000 (3.772)

copertina: Liliana Landi